Untersuchungen mit Radioeisen über den larvierten Eisenmangel bei chirurgischen Erkrankungen

ACHIM HANNAPPEL

München 1962

Aus der I. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof.Dr.H. Schwiegk)
und der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof.Dr.R. Zenker) der
Universität München

Untersuchungen mit Radioeisen über den larvierten Eisenmangel bei chirurgischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin, verfasst
und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Achim Hannappel
aus
Düsseldorf

M ü n c h e n 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. med. A. Herrmann
Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Untersuchungen mit ^{59}Fe über den larvierten Eisenmangel bei chirurgischen Erkrankungen.

A. Einleitung.

B. Die Radioeisenmethoden:
   I. Radioeisenisotope:
   a.) die verschiedenen Isotopen mit ihren Halbwertszeiten,
   b.) Art der Strahlen und ihre Energie,
   c.) Tracerdosen,
   d.) andere Arten der Radioeisenapplikation.
   II. Begriffe des Eisenstoffwechsels:
   a.) Eisenresorption,
   b.) Transferrin,
   c.) Ferretin,
   d.) Haemosiderin,
   e.) Eisenbindungskapazität,
   f.) Regulation der Eisenresorption,
   g.) das Gewebeeisen.
   III. Diagnostische Radioeisenmethoden:
   a.) die Plasmaeisenumsatzbestimmung,
   b.) Aktivitätsmessungen,
   c.) die Bestimmung der Inkorporationsrate (ICR).

C. Der Eisenstoffwechsel bei Eisenmangel, Tumor und Infekt:
   I. Die wichtigsten Grössen des Eisenstoffwechsels.
   II. Der Eisenmangel in larvierter und manifester Form.
   III. Der Eisenstoffwechsel beim Tumor.
   IV. Der Eisenstoffwechsel beim Infekt.

D. Eigene Untersuchungen:
   I. Problemstellung.
   II. Krankengut.
   III. Untersuchungstechnik:
   a.) Serumeisenbelastungstest, Elektrophorese, BKS,
   b.) Plasmaeisenumsatz,
   c.) Körperoberflächenmessungen der Organe,
   d.) Eiseninkorporationsrate.
   IV. Ergebnisse nach Tabellen I und II.

E. Auswertung der eigenen Untersuchungen.

F. Ergebnis.

G. Zusammenfassung.

H. Literatur.

A. Einleitung

Der manifeste Eisenmangel ist gekennzeichnet durch das Hauptsymptom Anämie. Diese ist schon lange bekannt, und man hat sie seit dem Altertum auf verschiedene Weise, z.B. mit eisenhaltigen Wässern, etwa dem Kühlwasser der Schmiede (Galen und Celsus) und mit sonstigen eisenhaltigen Mitteln behandelt. Die Therapie war bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts empirisch.

Das wissenschaftliche Fundament für eine Eisentherapie wurde erst um 1713 gelegt, nachdem Lemery und Geoffroy in der Asche des Blutes Eisen nachgewiesen hatten. Das Gleiche fand Menghini (Bologna 1705 - 1759), der in einer Abhandlung zu berichten wusste, dass das Blut einen wesentlich höheren Eisengehalt habe als die übrigen Körperbestandteile. Er und zahlreiche weitere Forscher nach ihm kamen zu der Erkenntnis, dass eine orale Eisengabe eine Vermehrung des Eisens im Blute zur Folge hatte und sich auf einige Krankheitsbilder besonders günstig auswirkte.

Während das Eisen im Hämoglobin der Erythrozyten in relativ grossen Mengen vorhanden ist, sind die im Serum enthaltenen Eisenmengen so klein, dass sie dem Nachweis lange entgingen. Quantitative Eisenbestimmungen in Tierseren wurden zum ersten Male 1927 von Fontès und Thivolle vorgenommen (65). Warburg, Krebs u.a. fanden schliesslich auch im menschlichen Serum Eisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse waren wohl auf die Unzulänglichkeit der Methoden zurückzuführen (13). Erst Heilmeyer und Plötner entwickelten 1937 eine einwandfreie Methode der Serumeisenbestimmung, die bis heute ihre Gültigkeit behalten hat und damit die wissenschaftliche Bearbeitung des Eisenstoffwechsels ermöglicht und ausserordentlich befruchtet hat.

Eine weitere bedeutende Bereicherung brachte die Isotopendiagnostik, die im wesentlichen von dem Nobelpreisträger v. Hevesy begründet und seitdem zu einer ganzen Reihe spezieller Methoden entwickelt wurde.

B. Die Radioeisenmethoden

Im folgenden sollen Untersuchungen vorgelegt werden, bei denen mittels Radioeisen verschiedene Störungen des Eisenstoffwechsels näher analysiert wurden.

Zunächst sei eingegangen auf die derzeit gebräuchlichsten Methoden der Radioeisendiagnostik.

I. Radioisotope:

a.) Die verschiedenen Isotope mit ihren Halbwertzeiten.

Verschiedene Isotope haben als Indikatoren eine breite Anwendung in der Hämatologie gefunden. Die wichtigsten sind Radioeisen und Radiochrom, mit deren Hilfe man Aufschluss bekommt über die Synthese des Hämoglobins, die Lebensdauer und die Menge der zirkulierenden Erythrozyten.

Für die Untersuchung mit radioaktivem Eisen stehen 6 Isotope zur Verfügung, und zwar ^{52}Fe bis ^{61}Fe. ^{52}Fe, ^{53}Fe und ^{55}Fe strahlen Positronen ab, ^{54}Fe, ^{56}Fe, ^{57}Fe und ^{58}Fe sind stabile Nuklide, während ^{59}Fe, ^{60}Fe und ^{61}Fe Betastrahler sind. Die Halbwertzeiten (HWZ) dieser Isotope sind verschieden, sie erstrecken sich von 6 min. beim ^{61}Fe bis 3×10^5 Jahren beim ^{60}Fe. Dazwischen liegen die Isotope ^{53}Fe mit 9 min., ^{52}Fe mit 8 Stunden, ^{59}Fe mit 45 Tagen und ^{55}Fe mit 2,60 Jahren (1).

Für biologische Untersuchungen am Menschen sind nur Isotope geeignet, deren HWZ innerhalb von Tagen bis Wochen liegt. Zu kurze HWZ kompliziert die Untersuchungen und macht die Ergebnisse ungenau, während bei zu langer HWZ die Aktivität lange im Körper verweilt. Diese Isotope können nur für den Tierversuch verwandt werden. Daraus ergibt sich, dass sich für biologische Untersuchungen am Menschen am besten das ^{59}Fe mit einer HWZ von 45 Tagen eignet (3,18,47,36).

b.) Art der Strahlen und ihre Energie.

Das ^{59}Fe sendet sowohl ß-Strahlen (mittlere Energie 0,12 MeV) als auch γ -Strahlen mit einer Energie von 1,1 und 1,3 MeV aus (49). In den vorliegenden Untersuchungen wurde nur die γ -Strahlung berücksichtigt.

c.) Tracerdosen.

Die Mengen ^{59}Fe, die injiziert werden, dürfen den Eisenbestand nicht verändern, um künstliche Eingriffe in den Eisenstoffwechsel zu vermeiden. Es kommt nur auf die Aktivität an, die als Indikator dienen soll.

Die hohe spezifische Aktivität von 1 - 3 µC macht die Verwendung von sogenannten Tracerdosen möglich, d.h. Dosen, die so gering sind, dass sie den Eisenhaushalt nicht verändern und dennoch einwandfrei zu bestimmen sind (3,10). Eine Gabe von 0,1 ^{59}Fe/kg erhöht den Eisenwert des Serums etwa nur um 0,1 - 0,3 %. Diese Dosis erwies sich bei den Untersuchungen als ausreichend. So ergab sich die Möglichkeit, ohne Änderungen der quantitativen Verhältnisse Einblick in den Stoffwechsel zu erhalten (47).

d.) Andere Arten der Eisenapplikation.

Es gibt auch noch andere Wege, das Radioeisen für biologische Untersuchungen in den Organismus gelangen zu lassen. Man kann Radioeisen, eingebaut in resorbierbare Eisenverbindungen, direkt verfüttern. Man kann aber auch Radioeisen in Lebensmittel einführen, dadurch, dass man Gemüse auf Nährböden wachsen lässt, die radioaktives Eisen enthalten, oder Hühnern Radioeisen injiziert, so dass die Eier, die Leber und die Muskulatur derselben Radioeisen enthalten. So bekommt man radioeisenhaltige Nahrungsmittel, mit deren Hilfe man die Resorptionsquote des alimentären Eisens ermitteln kann.

II. Begriffe des Eisenstoffwechsels:

Zum Verständnis der speziellen Radioeisenmethoden müssen hier einige Einzelheiten und Begriffe des Eisenstoffwechsels kurz erläutert werden.

a.) Eisenresorption.

Die Menge des Eisens, die alimentär dem Organismus angeboten wird, beträgt in Mitteleuropa nach Schätzungen durchschnittlich 10 - 15 mg % pro Kopf und Tag. Jedoch wird davon nur ein je nach Bedarf des Organismus schwankender Prozentsatz resorbiert.

Die Resorptionsquote beträgt um 5 % und steigt bis 10 % an, nur ausnahmsweise liegt sie höher (31). Das dreiwertige Nahrungseisen wird durch die Salzsäure im Magen aus seiner organischen Komplexverbindung herausgelöst und durch die reduzierenden Nahrungsbestandteile, wie Ascorbinsäure und Sulfhydrilverbindungen (Cystein und Glutathion), zu zweiwertigen Eisenionen reduziert. Der wichtigste Ort der Resorption dieser Ferroionen ist das Duodenum. Die zunehmende Alkalität des Dünndarms begünstigt wiederum die Oxydation der Ferroionen zu Ferriionen und verhindert damit eine Resorption, denn das dreiwertige Eisen kann nicht resorbiert werden (64).

Durch zahlreiche Versuche an Tieren konnte geklärt werden, dass die Ferroionen in der Schleimhaut des Duodenums mit dem Apoferritin eine Verbindung eingehen und so das Ferritin entstehen lassen, in dem Eisen dreiwertig gebunden ist (17).

Granick stellte hier die Hypothese des Mucosablocks auf, die besagt, dass ein hoher Gehalt an Ferritin in der Mucosazelle eine weitere Aufnahme von Eisen blockiert. Dadurch würde eine Anhäufung von überschüssigem Eisen im Organismus verhindert werden und die Mucosazelle eine regulatorische Funktion auf die Absorption des Eisens ausüben (28-29). Jedoch führten Wöhler und Mitarbeiter durch Experimente an Tieren den Beweis, dass eine Ferritinschranke für die Eisenabsorption nicht existiert. Sie stellten fest, dass trotz maximalen Gehalts der Schleimhautzelle an Ferritin durch tagelange perorale Eisengaben (28 Tage lang 15 mg/die) der Eisengehalt der Leber zunahm. Nach 14 Tagen wurde keine weitere Zunahme des Lebereisens mehr festgestellt, obwohl ein Abbau des Ferritingehalts in der Mucosa-Zelle während dieser Zeit stattfand. Verantwortliche Mechanismen einer Regulierung der Eisenresorption sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unbekannt.

b.) Transferrin.

Das in das Plasma resorbierte Eisen wird an ein spezifisches Protein gebunden, das Transferrin, Synonyme : Siderophilin, eisenbindendes β_1-Globulin. Die gleiche Bindung erfolgt auch nach sehr kurzer Zeit bei i.v. und i.m. verabreichten Eisenmengen, damit nicht freie Eisenionen im Plasma auftreten, die zu typischen Intoxikationserscheinungen des Eisens führen würden, wie Niesen, Nausea, Erbrechen, Gesichtserröten und Kollaps. Nur eine Menge von höchstens 10 mg wird als freies Eisenion vertragen (49).

Das Transferrineisen gelangt zum RES vorwiegend der Leber und des Knochenmarks, wo es weiter verarbeitet wird.

Ein grosser Teil des Transferrineisens ist Hämolyseeisen aus dem physiologischen Abbau der Erythrozyten, das für dieselben wieder nutzbar gemacht wird (4). Es hat ein Molekulargewicht von 90000 (23,35). In der Elektrophorese (5) und Autoradiographie findet man es in der β_1-Gruppe. Nach Smithies werden verschiedene Transferrintypen unterschieden (6,7), sie bekamen je nach Lokalisation in der dreidimensionalen Elektrophorese die Bezeichnung B, C und D, wobei bei verschiedenen Volksgruppen die einzelnen Gruppen dominieren.

c.) Ferritin.

Das Ferritin, die zweithäufigste Eisenverbindung nach dem Hämoglobin, macht ein Fünftel des Gesamteisenbestandes aus (21, 22, 32, 47, 64). Es bildet mit Kadmiumsulphat farblose Kristalle und liegt im Gewebe so fein verteilt vor, dass es selbst nach Eisenfärbung mikroskopisch nicht sichtbar gemacht werden kann. Ferritin hat ein Molekulargewicht von 46000 (47, 48) und übernimmt die oben beschriebenen regulatorischen Funktionen im Eisenstoffwechsel. Man findet es zu einem Drittel in der Leber, einem Drittel im Knochenmark, während sich das letzte Drittel auf Milz, Dünndarm und andere Organe aufteilt (22, 23, 24, 34). Überall dort, wo Eisen auftritt, in der Darmschleimhaut des duodenalen und jejunalen Bereiches, in den Placentarzotten und in den Nierentubuli kann man auch Ferritin darstellen (25, 26, 27).

d.) Hämosiderin.

Das Hämosiderin ist eine Substanz, die in Schollen- und Granularform von brauner Farbe mikroskopisch sichtbar auftritt, mit einem Eisengehalt von 29 - 39 %. Es besteht ebenso wie das Transferrin und das Ferritin aus einer organischen Trägersubstanz, die sich elektrophoretisch wie ein γ -Globulin verhält. An diese Trägersubstanz liegt das Eisen als Ferrioxyhydrat gebunden vor, das aus dieser abgespalten werden kann (32). Es bildet sich, wenn bei zu grossem Eisenangebot die Apoferritinbildung zum Ferritin nicht Schritt hält (34, 47).

Durch Reduktion kann auch das Ferritin Eisenionen abspalten und dem Transferrin zur Verfügung stellen, so dass es dann für die Erythropoese bereit steht (23). Das Hämosiderin hat beim Infekt eine grosse Bedeutung durch seine Entgiftungsfunktion, worauf auch die Anhäufung von Hämosiderineisen beim akuten Infekt in den Zellen des RES hinweist. (34, 39). Das Ferritin hat eine bedeutend weniger wirksame Entgiftungsfunktion (40).

e.) Eisenbindungskapazität.

Die Bestimmung des Transferrins erfolgt über den Weg der Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Serums. Sie ist auf physikalischem, chemischem und auf autoradiographisch-elektrophoretischem Wege möglich (8, 32). Man unterscheidet die beiden Begriffe: Gesamteisenbindungskapazität (Gesamt-EBK) und freie Eisenbindungskapazität (freie EBK). Als freie Eisenbindungskapazität bezeichnet man diejenige Menge an Eisen, die das Serum über das schon vorhandene Serumeisen hinaus noch maximal aufzunehmen vermag. Unter der Gesamt-EBK versteht man die Menge an Eisen, die das Serum insgesamt binden kann, also den Wert des normalen Serumeisens plus freie EBK. Bei einer Gesamt-EBK von beispielsweise 330 γ % und einem Serumeisenwert von 120 γ % ist die freie Eisenbindungskapazität 210 γ %.

Bei einer Überschreitung der Gesamt-EBK durch Einverleibung grösserer parenteraler Eisenmengen bleibt das restliche Eisen im ionisierten Zustand und bindet sich nicht mit einer anderen Bluteiweissfraktion, sondern wird von den Strombahnzellen der

Gefässe abgefangen. Das Transferrin kann, wenn es in ausreichender Menge vorhanden ist, das intravenös injizierte Eisen im Rahmen seiner Kapazität binden und verhindert dessen toxische Wirkung. Im allgemeinen ist das Transferrin nur zu einem Drittel mit Eisen gesättigt (47), d.h. bei einer Gesamt-EBK von ca. 330 γ % Eisen ist es mit 110 γ % abgesättigt. So kommt es, dass bei einem Eiweissmangelsyndrom mit betonter Transferrinverminderung nur wenig Eisen vertragen wird, da hierbei die freie EBK verringert ist. Das Transferrin wirkt somit gleichsam gegenüber Eisen als Puffer. Jedes Transferrinmolekül hat die Fähigkeit, zwei Atome zu binden (35). Eine genaue Konfiguration des Transferrinmoleküls ist noch nicht festgelegt worden. Das Eisen im Eisen-Transferrin-Komplex ist dreiwertig und zirkuliert als leichtverfügbares atoxisches Eisendepto im Plasma. Von ihm kann das Eisen bei der Knochenmarkdurchblutung abgespalten werden, um als Hämoglobineisen in die unreifen Blutkörperchen eingebaut zu werden. Das Transferrin wird dabei nicht verbraucht. Unter physiologischen Verhältnissen besteht demnach eine reversible Verbindung zwischen Eisen und Transferrin, und je nach Milieubedingungen kann Eisen aufgenommen oder abgegeben werden (18).

f.) Regulation der Eisenresorption.

Wie jeder Stoffwechselvorgang wird auch der Eisenstoffwechsel von regulatorischen Vorgängen bestimmt. Man unterscheidet hier zwischen kleinen und grossen Regulationskreisen. Zu den kleineren rechnet man den erwähnten umstrittenen Mucosablock (28, 29). Dann greift die Leber als verbindendes Glied zwischen Pfortader und grossem Kreislauf hier regulatorisch ein, indem sie eine mehr oder weniger grosse Menge Eisen zu retinieren vermag. Doch nicht nur das RES der Leber, sondern auch des ganzen Organismus gewinnt durch Speicherung und Wiedergabe des Eisens Einfluss auf das Eisenstoffwechselgeschehen. Verschiedene Tatsachen lassen auch an ein übergeordnetes Regulationsprinzip neurovegetativ-humoraler Art denken. So spielen sicher regulatorische Impulse des Diencephalon, bzw. des Hypothalamus und Einflüsse von seiten des HLV-NNR-Systems eine Rolle (66).

g.) Das Gewebeeisen.

Nicht alles Eisen wird zum Aufbau der roten Blutkörperchen verwendet, die nur etwa 47 % des Eisenbestandes des Körpers enthalten. Ein Teil, etwa 13 %, findet Verwendung im Myoglobin, das einen labilen Sauerstoffspeicher des Muskels darstellt. Das Reserveeisen im Hämosiderin und Ferritin macht etwa 19,4 % aus, das Knochenmark mit seiner steten Erythropoese enthält 10 % Eisen, die Gewebshämine nehmen ca. 10 % ein. Das Transferrin mit seiner vermittelnden Position hat nur einen geringen Anteil von ca. 0,6 % (5).

Auch die nicht hämoglobin- und myoglobinenthaltenden Eisenmengen sind zur Aufrechterhaltung des Lebens von enormer Wichtigkeit, da die eisenhaltigen Enzyme entscheidende Funktionen im Stoffwechsel zu übernehmen haben. Es sind da zu nennen: Die Zytochrome a-b-c, die Peroxydasen, die Katalasen und die Flavinenzyme. Ein Mangel an diesen vorwiegend an der Atmung, aber auch an anderen wichtigen Stoffwechselvorgängen beteiligten Enzymen im Eisenmangelzustand führt zu den unten erwähnten Symptomen des lavierten Eisenmangels.

III. Diagnostische Radioeisenmethoden:

Zur Beobachtung und Beurteilung der Serumeisenverhältnisse und ihrer Veränderungen im Organismus hat die Untersuchungsmethode mit radioaktiven Eisen eine hervorragende Bedeutung gewonnen. Durch die Injektion des markierten Eisens und seine Weiterverfolgung im Plasma und in den Erythrozyten kann man bestimmen, in welcher Zeit sich das Eisen im Plasma vermindert, in welchem Umfang die Radioaktivität der Organe zu- oder abnimmt und wie die der roten Blutkörperchen mit der Zeit ansteigt. Man kann so den gesamten Weg der Eisenatome verfolgen (33).

a.) Die Plasmaeisenumsatzbestimmung.

Die Bestimmung des sogenannten Plasmaeisenumsatzes (PIT) gewährt diesen Einblick. Dabei wird nach der Injektion von ^{59}Fe während eines bestimmten Zeitraumes in kurzen Abständen gemessen, wie gross die Radioeisenmenge ist, die das Plasma enthält (3).

Aus der Geschwindigkeit der Abwanderung infolge Eliminierung dieses Eisens lassen sich Schlüsse ziehen auf die Schnelligkeit der Eisenraffung der Verbrauchsstätten und Eisendepots und damit auf den Eisenbedarf dieser Gewebe, bzw. Organe. Die Methode ist folgende: Nach vorheriger Bindung des ^{59}Fe wird eine äusserst kleine Menge, nämlich ca. 1 mg intravenös gegeben, nach 10, 30, 60 und 120 min. p. inj. dem Patient eine Blutprobe entnommen und deren Strahlenimpulse nach entsprechender Präparierung im Bohrlochkristall unter stets gleichbleibenden Bedingungen gemessen. Die Werte werden im halblogarithmischen Maßstab aufgezeichnet. So entsteht eine Gerade in einem Ordinatensystem, in dem auf der Abzisse die Impulszahl, bzw. der Prozentwert eingetragen wird und auf die Ordinate die Zeit. Die in der ersten, 10 Minuten nach der Injektion abgenommenen Blutprobe enthaltene Aktivität gilt als Bezugswert (100 %) für die folgenden Blutproben. Je grösser der Abstand vom Injektionstermin wird, umso geringer werden die Werte, so dass eine absteigende Gerade entsteht. Ein Abfall von 50 %, die sogenannte biologische Halbwertzeit (HWZ), wird im Normalfall in 70 - 130 min. erreicht (3, 38). Da ein niedriges Plasmaeisen und schnelle Abwanderungsgeschwindigkeit den gleichen Umsatz in der Zeiteinheit zu verzeichnen haben wie ein hohes Plasmaeisen mit langsamer Abwanderung, müsste man rechnerisch den Eisenumsatz aus dem Plasmaeisen, der biologischen Halbwertzeit, der Plasmamenge und mit Hilfe des Hämatokrit darstellen (19). Für die hier vorliegenden Untersuchungen war diese Berechnung nicht nötig, da nur Eisenmangelzustände mit niedrigem Serumeisen untersucht wurden, bei denen nach 14-tägiger oraler Eisenzufuhr keine hochgradige Serumeisenerhöhung eintrat.

b.) Aktivitätsmessungen über den Organen.

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit mit Radioeisen ist die Messung der Strahlenaktivität der einzelnen Organe nach ^{59}Fe-Injektion. Damit kann man den Fluss des Eisens in die verschiedenen Organe, in das Knochenmark, dargestellt am Os sacrum, und schliesslich in die roten Blutkörperchen verfolgen.

Die Aktivitätsmessungen werden mit einem Scintillationszähler durchgeführt, der die Gammastrahlen registriert, die das zerfallende ^{59}Fe aussendet. Gemessen wird über der Leber, Milz, über dem Os sacrum und der Innenseite des Oberschenkels, letzteres, um die Aktivität des fliessenden Blutes der Arterie femoralis zu erfassen. Diese Messungen über den oben genannten Organen können nur als relativ angesehen werden, da sie verständlicherweise nicht im Organ, bzw. an einzelnen Zellbezirken selbst vorgenommen werden können, sondern nur an der Hautoberfläche. Man erfasst also einmal die Aktivitätsspeicherung im Organ, dann die Aktivität des das Organ durchströmenden Blutes und schliesslich die der umliegenden Organe. So wird bei der Lebermessung sicher auch ein Teil der Aktivität des Blutes gemessen, das die Lunge durchströmt. Darum wird eine optimale Lokalisierung des betreffenden Organs angestrebt, um diese auftretende Fehlerbreite möglichst gering zu halten. Die Messungen werden etwa alle 20 min. über allen Organen vorgenommen (9). Die erste erfolgt vor der Injektion, um einen Nullwert zu bekommen, dann sofort nach der Injektion und nach 10 und 30 min. und schliesslich im Abstand von ca. 20 min. Bei meinen eigenen Untersuchungen, die nach der oben geschilderten, heute allgemein üblichen Methode durchgeführt wurden, war eine schnellere Aufeinanderfolge der Messungen nicht möglich, weil nur ein einziger Scintillationszähler zur Verfügung stand. Dieser musste bei jedem zu messenden Organ neu eingestellt werden, was grösste Genauigkeit erforderte. Die hierbei notwendige Umlagerung des Patienten von der Rückenlage in die Seitenlage stellte ausserdem eine erhebliche Belastung für Patienten und Untersucher dar, so dass sich aus diesem Grunde kürzere Aktivitätskontrollen verboten.

Folgende Ergebnisse gelten für den Normalfall: Die Impulszahl des fliessenden Blutes nimmt ab in dem Maße, in dem die Impulszahl über der Leber, Milz und Os sacrum zunimmt (64, 30). Die Menge ^{59}Fe, die in die Leber einströmt, ist gross, etwa 80 %, beim Tierversuch 61 % nach zwei Stunden (34). In etwa 20 min. ist die Spitze erreicht, um dann wieder abzufallen (30) und auf einem gleichen Niveau zu bleiben. Dann steigt die Aktivität im Knochenmark sehr stark und hält Stunden nach der Injektion an. Die Milz enthält nur geringe Aktivitätsmengen.

c.) Bestimmung der Inkorporationsrate.

Zur weiteren Beobachtung des Eisenstoffwechsels ist die Inkorporationsrate (ICR) von grosser Wichtigkeit. Unter der ICR versteht man die Menge des in der Zeiteinheit in die roten Blutkörperchen eingebauten Eisens. Wie schon erwähnt, gelangt das ^{59}Fe nach der Injektion zunächst vorwiegend in die Leber und später in das erythropoetische System, um dort in das Hämoglobin eingebaut zu werden. Die so mit ^{59}Fe markierten Erythrozyten sind schliesslich im peripheren Blut zu finden. Im Normalfall treten nach 12 Stunden die ersten markierten Erythrozyten im Blut auf (3). Zum Nachweis der ICR entnimmt man alle 2 Tage p.I. eine immer gleichbleibende Menge Blut. Die Erythrozyten werden von Blut getrennt, gewaschen und ihre Aktivität im Bohrlochkristall unter immer gleichbleibenden Bedingungen gemessen. Nach etwa 6 - 10 Tagen sind im Normalfall 70 - 100 % der gegebenen Eisendosis im peripheren Blut wieder zu finden (3, 64). Nach 10 Tagen erreicht die Kurve ein Niveau, das sie ungefähr 100 Tage konstant beibehält. Die absolute Menge der Radioaktivität nimmt infolge der HWZ von 45 Tagen ab, auch sinkt die Kurve infolge des Altersabbaues der Erythrozyten etwas ab, steigt dann aber wieder an, da das freigewordene Eisen für neue rote Blutkörperchen verwendet wird. Für die vorliegenden Untersuchungen genügte eine Beobachtung im Verlauf von 10 Tagen, da besonders der Anstieg der Kurve von Bedeutung war. Im Bereich dieses Zeitraumes wurden auch Körperoberflächenmessungen vorgenommen, die im Prinzip die gleichen waren wie die, die während der Bestimmung der PIT vorgenommen wurden. Dabei sahen wir in Übereinstimmung mit der Literatur, dass die Aktivität über dem Os sacrum abnahm, während sie im Blut wieder zunahm, was den Weg des Eisens über das Knochenmark in die Erythrozyten demonstriert. Auch wir konnten, wie andere Autoren, eine relativ geringe Eisenbewegung feststellen (64).

C. Der Eisenstoffwechsel bei Eisenmangel, Tumor und Infekt.

Im folgenden sei kurz dargelegt, wie sich die mit Radioeisen erhaltenen Untersuchungsergebnisse beim Krankheitsbild der Eisenmangelanämie, beim Tumor und beim Infekt nach Angaben der Literatur auswirken.

I. Die wichtigsten Grössen des Eisenstoffwechsels.

Der Eisenmangelzustand ist keine eigene Krankheit, sondern ein Symptom, dessen Ursachen verschiedener Art sein können. Eine Eisenverarmung kann in manifester Form auftreten oder nur larviert in Erscheinung treten.

Zum Verständnis der Pathenogenese der Eisenmangelzustände sind die drei bestimmenden Grössen des Eisenstoffwechsels hervorzuheben:

a.) die alimentäre Eisenzufuhr,
b.) die Resorptionsquote,
c.) der Eisenverlust.

Dazu kommen bei den verschiedenen Krankheitsbildern typische Störungen der Eisenverteilung infolge pathologischer Verschiebungen des Eisens zwischen einzelnen Organen und Organsystemen.

Die überlegte und gezielte Zufuhr von Eisen durch geeignete Nahrung und vernünftige Therapie hat in der letzten Zeit eine grosse Beachtung gefunden. Man hat den Eisengehalt der Nahrungsmittel, die als eisenreich galten früher vielfach überschätzt, weil Untersuchungen zeigten, dass der Organismus nur schwer deren Eisen herauslösen kann. Eine tägliche Zufuhrmenge von 12 mg ist ausreichend, während menstruierende, gravide und stillende Frauen und heranwachsende Kinder mindestens 15 mg benötigen (31). Doch eine einseitig zusammengesetzte Nahrung, z.B. Milchkost oder Kohlenhydrate ohne Vollkornerzeugnisse, unterschreiten diese Eisenmenge. Diese Tatsache spielt bei der Diätkost eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Ebenso sind die sozialen Verhältnisse, bzw. das Einkommen der Familie als scheinbar unwichtige Faktoren von grosser Bedeutung, da diese proportional mit dem Eisengehalt der Nahrung einhergehen.

Von der täglichen Zufuhrmenge von 12 - 15 mg wird je nach Festigkeit der Bindung des Nahrungseisens, der Zusammenstellung

der Nahrung, der Reduktion und Resorptionsleistung des Magen-Darmtraktes und dem Eisenbedarf des Organismus ein gewisser Prozentsatz resorbiert. Die Resorptionsquote liegt, wie schon oben berichtet, etwa um 5 %, nur in seltenen Fällen liegt sie höher und überschreitet 10 %.

Der Verlust an Eisen durch die physiologische Ausscheidung ist gering. Der Körper verfügt über keine Vorrichtung, Eisen aktiv auszuscheiden. Im Harn hat man Spuren von Eisen gefunden. Die Leber besitzt die Fähigkeit, in grösseren Mengen Eisen durch die Galle in den Darm abzugeben, in einer Menge von ca. 0,2 - 1,5 mg/die, das aber zum grössten Teil rückresorbiert wird (53). Die Ausscheidung aus dem Darm beschränkt sich auf das aus der Leber kommende, nicht rückresorbierte Eisen, das nicht verwertete Nahrungseisen und das Eisen der abgeschilferten Epithelzellen des Magen-Darmrohrs. Insgesamt verliert der erwachsene Organismus, der keine physiologischen und pathologischen Eisenverluste erleidet, pro Tag 1 - 1,5 mg Eisen. Während der Eisenbedarf des Mannes und der Frau ausserhalb der Fertilitätszeit pro die 0,7 - 1,0 mg liegt, beträgt er bei der Frau von der Menarche bis zur Menopause ca. 1,22 (66) bis 3 mg (67).

Die Eisenverluste sind bei der Frau naturgemäss höher als beim Manne. Bei einer Menstruation verliert die Frau durchschnittlich 21,8 mg Eisen. So bedeutet eine Schwangerschaft mit Geburt und nachfolgender Stillzeit einen Verlust von 600 - 1 000 mg Eisen (31).

Durch einen der oben geschilderten Faktoren oder auch durch ihr Zusammentreffen kann ein Eisenmangel in larvierter oder manifester Form auftreten.

Bei zunehmender Eisenverarmung wird zunächst das Speichereisen aus den Depots geholt und der Hämoglobinsynthese zur Verfügung gestellt. Durch die Bevorzugung der Hämoglobinsynthese und deren grössere Aufbaugeschwindigkeit wird dann auch die Synthese der Gewebshämine beeinträchtigt. Damit treten jetzt subjektive Symptome auf, wie Müdigkeit und Mattigkeit, Kopfschmerzen, erhöhtes Schlafbedürfnis. Dazu kommen noch die objektiven Erscheinungen, nämlich Epithelsymptome, wie Fingernägelveränderungen, Mundwinkelrhagaden, Blässe und Atrophie der Schleimhäute, trophische Haarwuchsstörungen, Haarausfall sowie Subfebrilität, mangelhaftes Körpergewicht und Anfälligkeit gegenüber banalen Infekten.

Erst die Serumeisenbelastung und die Untersuchung mit Radioeisen offenbaren den Eisenmangel des Organismus. Kennzeichnend für diese larvierte Eisenverarmung ist die gute Eisenresorption nach einem normalen oder erniedrigten Nüchternwert, unter der Voraussetzung eines normal funktionierenden Magen-Darmtraktes. Man spricht hier vom sogenannten "Eisensog", der, wie schon oben erwähnt, von der Eisenbedürftigkeit gesteuert wird. Liegen manifeste Erkrankungen des Magendarmrohrs und dadurch bedingte Resorptionsstörungen vor, so kann dieser Eisensog natürlich nicht in Erscheinung treten. Unter der Voraussetzung, dass kein Infekt und kein Tumor bestehen, sagt dann die mit Radioeisen ermittelte HWZ mehr aus, da diese von der Resorptionsleistung des Organismus unabhängig ist. Sie ist dabei deutlich verkürzt.

Das Leitsymptom des manifesten Eisenmangels ist die Eisenmangelanämie mit einer verstärkten Verminderung des Hämoglobins gegenüber der Zahl der Erythrozyten. Der Färbeindex liegt unter 0,9, das Zellvolumen und der Zelldurchmesser sind vermindert, es besteht eine starke Mikrozytose mit Anisotose. Neben den Veränderungen des Blutbildes bestehen Veränderungen der Schleimhäute und des Epithels. So findet man die Glossitis mit anschliessender Atrophie, das Plummer-Vinson-Syndrom: Schleimhautatrophien im Rachen und Ösophagus führen zu Schluckbeschwerden. Es besteht Anazidität, die jedoch nicht immer histaminrefraktär ist. Daneben sind Ausfallerscheinungen der Nerven mit Parästhesien und echten Sensibilitäts- und Reflexstörungen vorhanden, erreichen aber nie den Grad derer bei der Perniziosa.

Der Serumeisentest verhält sich analog dem des larvierten Eisenmangels. Das injizierte ^{59}Fe verschwindet ebenfalls rasch aus dem Plasma. Nach 30 - 45 min. ist die Hälfte des Radioeisens aus dem Plasma entfernt. Die Veränderung der HWZ ist ein sehr empfindlicher Maßstab für den Grad des Eisenmangels. Im Knochenmark findet sich eine hyperkinetische Eisenaufnahme, was sich durch einen anfänglich steilen Anstieg und die frühzeitige Abflachung der Kurve der ICR zeigt, da die Eisenbeladung schneller erfolgt. Im Gegensatz zum eisengesättigten

Organismus, wo nach 10 Tagen ein gleichbleibendes Niveau erreicht wird, geschieht das beim Eisenmangel schon nach Tagen. Dann liegen die Werte des Einbaus an der oberen Grenze der Norm, d.h. nahezu 95 - 97 % des ^{59}Fe sind eingebaut (64).

III. Der Eisenstoffwechsel beim Tumor.

Der Eisenstoffwechsel beim Tumor ist vor allem gekennzeichnet durch eine Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer. Der beschleunigte Erythrozytenumsatz verursacht einen vermehrten Eisenverbrauch für die Erythropoese und führt dadurch zu einer Steigerung des Plasmaeisenumsatzes, der durch eine erhöhte Resorptionsquote und Retinierung ermöglicht wird. Trotzdem kann die relative Verminderung des Eiseneinbaus in die Erythrozyten nicht ausgeglichen werden. (Übersicht bei 70).

Der Plasmaeisenumsatz ist aber noch intensiver als dem Bedarf infolge der Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer entspricht. Dieser überschüssige Eisenumsatz wird nach Heilmeyer und Mitarbeitern dadurch erklärlich, dass beim Infekt und beim Malignom eine vermehrte Eisenavidität des Abwehrzellensystems besteht und deshalb verstärkt Eisen in das RES abwandert, wo es vorwiegend als Hämosiderin nachweisbar wird und durch leicht abspaltbare Ionen Bakterientoxine und toxische Gewebsabbauprodukte entgiftet. Auch Hämolyseeisen kann aus dem verstärkten Erythrozytenabbau noch zur Eisenspeicherung im RES verwendet werden.

Der Nicht-Hämoglobinumsatz beim Karzinomkranken ist ebenfalls gesteigert, und zwar noch bedeutend mehr (450 %) (60). Davon ist das Myoglobineisen, das Eisen der Zellhämine und das Speichereisen betroffen. Beim Karzinom ist also gegenüber dem Gesunden die Eisenverteilung verändert. Die Eiseneinbaurate wird verringert und ein relativ grosser Anteil des erhöhten Eisenumsatzes gilt dem RES. Weiterhin besteht beim Karzinom auch eine Blutverdünnung durch Zunahme des Plasmavolumens (71), die nicht weniger in Erscheinung tritt als die Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit und zur Klärung der

Krebsanämie mit herangezogen werden muss. Beim Karzinomkranken findet man also eine Verminderung, Abwanderungsbeschleunigung und Umsatzsteigerung des Plasmaeisens bei gleichzeitiger Konzentrationsabnahme des Transferrins (73). Ihre Ursachen sind die Verkürzung der Lebenszeit der Erythrozyten, eine Verschiebung des Eisens in das RES, und schliesslich besteht noch eine Plasmavolumenzunahme.

IV. Der Eisenstoffwechsel beim Infekt.

Wie schon oben erwähnt, besteht beim Infekt eine vermehrte Eisenavidität des Abwehrzellensystems, und deshalb wandert auch hier das Eisen verstärkt in das RES ab, wo es vorwiegend als Hämosiderin nachweisbar wird. Diese Zunahme des Speichereisens stammt einmal aus einer erhöhten Resorption aus dem Darm, zum anderen aus einer gesteigerten Freisetzung des Eisens durch vermehrten Zerfall der Erythrozyten. Somit dient auch die beschleunigte Abwanderung des Eisens aus dem Plasma nicht dem Aufbau von Hämoglobin, denn die Eiseneinbaurate in die Erythrozyten ist nicht erhöht, sondern herabgesetzt, die Abwanderung ist also kein Zeichen einer gesteigerten erythropoetischen Markfunktion, obwohl diese ähnlich wie beim Karzinom besteht (40).

D. Eigene Untersuchungen:

I. Problemstellung.

Der Sinn meiner Untersuchungen war es, den Eisenstoffwechsel bei einem vorwiegend chirurgischen Krankengut neben der klinisch haematologischen Diagnostik vor allem mittels der Radioeisenmethodik zu studieren und dessen Eigentümlichkeiten bei Tumor, Infekt und Blutverlust herauszuarbeiten.

Bei zwei Drittel der untersuchten Patienten wurden im Abstand von mindestens zwei Wochen, oft erheblich mehr, durch eine Wiederholung der Untersuchung die verschiedenen Einflüsse auf den Eisenhaushalt, in erster Linie die der Operation, dann die einer oralen Eisenzufuhr und schliesslich die der sonstigen konservativen Behandlung geprüft.

Bei der Auswahl der Fälle wurden absichtlich in über der Hälfte der Gesamtzahl Patienten mit normalem rotem Blutbild untersucht, um deren klinisch sonst nicht in Erscheinung tretenden, aber hier besonders interessierenden Eisenstoffwechselstörungen analysieren zu können.

II. Krankengut.

Das Krankengut setzt sich aus verschiedenen Krankheitsbildern zusammen und wurde in die 6 folgenden Gruppen eingeteilt.

		davon operiert	nicht operiert
I.	Carcinome (Fall-Nr.)	1, 2, 3	4, 5
II.a.	Chronische Entzündungen	6, 7, 9, 10,11	8
b.	Chronische Entzündungen mit begleitendem Leberschaden	12	13
III.	Akute, bzw. subakute Entzündungen	14, 15	
IV.	Fälle mit Eisenverlust	17, 18, 19	16
V.	Fälle mit alimentären und resorptiven Eisenmangelzuständen	20, 22, 24	21, 23
VI.	Verschiedene Krankheitsbilder mit begleitendem Leberschaden	27	25, 26

III. Untersuchungstechnik.

An den zur Vergügung stehenden Patienten wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1) Bestimmung des Hb und Zählung der Erythrozyten und Retikulocyten,
2) Elektrophorese und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit,
3) Orale Eisenbelastung mit Serumeisenbestimmungen,
4) Hämatokrit und Plasmavolumenbestimmung,
5) Plasmaeisenumsatz = Plasma Iron Turnover = PIT,
6) Aktivitätsmessungen über den Organen,
7) Bestimmung der Eiseneinbaurate = Incorporationrate = ICR über einen Zeitraum von 10 Tagen,
8) Wiederholung des roten Blutbildes, des PIT, der Aktivitätsmessungen und der ICR nach erfolgter Operation und/oder konservativer Behandlung mit oraler Eisenzufuhr.

Zur Technik der einzelnen Untersuchungsmethoden sei folgendes ausgeführt:

a.) Orale Eisenbelastung und haematologische Diagnostik (ohne Isotopenanwendung).

Der orale Eisenbelastungstest wurde folgendermassen durchgeführt: Dem zu untersuchenden Patienten wurden spurenfrei nüchtern ca. 15 ml Venenblut entnommen und anschliessend oral 264 mg Fe^{2+} und Fe^{3+} verabreicht. Nach 3 Stunden erfolgte dieselbe Blutabnahme. In beiden Blutproben wurde das Serum-Eisen nach Heilmeyer-Plötner bestimmt.

Das rote Blutbild wurde mittels Hb-Bestimmung, Erythrozyten- und Retikulozytenzählung ermittelt.

Mit den Untersuchungen der Papierstreifenelektrophorese und der BKS sollten die Serumeiweissverhältnisse, besonders im Hinblick auf Tumor und Infekt, beurteilt werden. Die Untersuchung des Hämatokrits und des Plasmavolumens hatte keinen eigenen diagnostischen Wert, sondern wurde nur angestellt, um die Berechnung der ICR zu ermöglichen.

Diese angeführten Untersuchungen können auch als Voruntersuchung bezeichnet werden. Die Bestimmung des PIT, der Organmessungen und der ICR gilt in dem Rahmen dieser Arbeit als Hauptuntersuchung.

b.) Plasma-Eisen-Umsatz.

Da aus teils recht ungenauen Angaben in der Literatur keine einwandfreie Methode hervorging, war ich gezwungen, nach eigenen Überlegungen vorzugehen. In dankenswerter Weise waren mit Dr. Seibold und Dr. Numberger dabei behilflich.

Das Prinzip dieser Untersuchung ist folgendes:
Man versucht mit Hilfe einer geringen in das Serum gegebenen radioaktiven Eisenmenge, deren Beobachtung dem Untersucher durch verschiedene Apparaturen möglich gemacht ist, den Stoffwechsel des Eisens zu untersuchen.

Die Bestimmung der PIT beginnt mit einer Blutabnahme aus der rechten Cubitalvene von ca. 16 ml Blut in eine Spritze, in der sich 4 ml Na-Zitrat befinden. Nach einer Zugabe von 10 µC ^{59} Fe, das mengenmässig ein paar Tropfen ausmacht, wird das Zitratblut-Eisengemisch 20 min. lang bei Körpertemperatur geschüttelt (49). Dies ist notwendig, da sonst ein nicht geringer Teil des injizierten Blutes, bevor es an das ß-Globolin gebunden wird, in die Organe übergehen, dort ein Depot bilden und die Untersuchungen unnötig komplizieren würde. Trotz sorgfältiger Durchführung bindet sich immer noch ein geringer Teil von etwa 1 % nicht an das Plasma, sondern verlässt es nach kurzer Zeit (49).

Das präparierte Zitratbluteisengemisch wird in die linke Cubitalvene injiziert. 1 ml wird zurückbehalten, auf 4 ml Standardvolumen ergänzt mit NaCl, und im Bohrlochkristall als Vergleichswert für die ICR gemessen. 10, 30, 60 und 120 min. nach der Injektion wird aus der in der rechten Cubitalvene liegenden Kanüle 10 ml Blut entnommen. Diese Proben werden zentrifugiert und das Plasma unter stets gleichbleibenden Bedingungen im Bohrlochkristall gemessen. Die Werte werden dann in der oben beschriebenen Weise in eine Kurve eingetragen.

c.) Körperoberflächenmessungen der Organe.

In der gleichen Zeit werden die Organmessungen vorgenommen. Den ersten Organwert ermittelt man als Nulleffekt vor der Injektion des ^{59}Fe, dann schliessen sich innerhalb von 2 Stunden 6 Messungen in immer gleichbleibenden Zeitpunkten an. Gemessen wird über dem Os sacrum, der Milz, der Leber und dem Oberschenkel.

d.) Eiseninkorporationsrate.

Nach diesen Untersuchungen folgte die Bestimmung der ICR. In einem Zeitraum von 10 Tagen wurden dem Patienten in gleichen Abständen 5 Blutproben von je 10 ml entnommen, zentrifugiert, gewaschen und die Erythrozyten im Bohrlochkristall gemessen.

Bei einem Hämatokrit unter 40 % musste die Menge der roten Blutkörperchen auf das Standard-Volumen von 4 ml aufgefüllt werden. Der höchste aufgetretene Hämatokritwert betrug 50 %. Die dadurch bedingte Änderung der Messgeometrie bezüglich der Impulsausbeute konnte, wie orientierende Untersuchungen zeigten, vernachlässigt und auf eine Korrektur somit verzichtet werden.

IV. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen:

Um eine Übersicht über die Ergebnisse zu ermöglichen, wurden alle 27 Fälle und deren Daten in zwei Tabellen zusammengestellt.

In Tabelle I sind die klinischen Diagnosen samt Operationsdaten, BKS, Elektrophorese und Retikulozyten aufgeführt und in Tabelle II sämtliche speziell interessierenden haematologischen Daten, einschliesslich der Ergebnisse der Isotopendiagnostik.

Tabelle

ppe	Fall-Nr.	Name	Diagnose, Anamnese	Gewicht	Zeitp. d. Operation und deren Art
I	1	Gh.G.	Rectum-Ca, stenos.seit Nov. 1952 Beschwerden,keine Met. geringe Kachexie;	42 kg	26.1.60.Anus prätern. 15.2.60.Ca-Entfern.
	2	S.J.	Rectum-Ca, keine Metast., hochgr.Kachexie,seit Frühj. 1959 Schleim u. Blut im St.	48,5 kg	11.1.60 Anus prätern. 15.2.60.Ca-Entfern.
	3	O.L.	Sigma-Ca, pflaumengr., etwas Blut, keine Kachexie u.Met., seit März 60 Schleim u. Blut;	65 kg	20.6.60. Ca-Entfernung
	4	H.A.	Pancoast-Ca, aprikosengrl keine Metast., starke Kach., seit Mai 59, Einbr.in 2.BWK.	58 kg	nicht op.
	5	N.J.	Colon-Ca, Kachexie,	51 kg	nicht op.
II.	6	E.M.	Eisenharte Struma n.Riedel Dyspnoe, Husten, Heiserkeit, Kachexie;	45 kg	21.6.60. Strumektomie
	7	E.W.	chron.Osteomyelitis, seit rd.15 J., Sequesterentf., nicht abgeheilt;	63 kg	16.2.60. Sequesterentf.
	8	Sch.T.	chron.Pyelonephritis, keine Abheilung;	42 kg	keine
	9	B.O.	Gallengangsfistel,1957 Cholecystekt.,Entz. d.Restes d. Gallenbl. bzw.d.erw.Cysticusrestes,p.Op.Abszess d.Insuf. d.Dueden.-Naht;	75 kg	10.5.60. Laperatomie
	10	F.H.	Osteomyelitis, seit 1958, chr. eiternde,granul.Fistel, Abheil.	100 kg	19.1.60. Sequesterentf.
	11	B.Th.	chron.Cholecystitis, Cholelithiasis;	65 kg	20.10.59. Cholecystektomie

Zeitp.d.Unters.,	Reticuloc.,	BKS,	Hämatokrit	Alb., a_1, a_2, β, γ, G.E.,	Bemerkungen
20.1.60.	1 o/oo	12/32	39 %	6,12	
20.1.60.	5 "	34/65	50 %	53,1;4,8;11,1; 12,1;18,9;7,5;	
11.6.60.	3 "	6/19	46 %	62,o;5,1;6,7; 12,1;13,7;7,5;	
5.6.60.	2 "	29/49	40 %	keine	
21.12.59.	3 "	61/100	43 %	42,o;5,o;1o,o; 14,2;27,2;7,o;	
20.6.60.	1 "	98/123	48 %	27,8;6,7;15,3; 14,8;24,8;7,9;	
13.2.60.	o	1/5	36 %	64,5;5,6;12,o; 12,o;23,9;6,o;	
14.11.59.	o	96/114	16 %	39,o;9,5;14,8; 15,5;21,2;7,3;	
20.6.60	o	96/140	36 %	42,o;13,3;9,8; 16,4;18,5;6,3;	
20.1.60.	1 "	20/49	45 %	39,o;9,5;14,8; 15,5;21,2;	
2.10.59.	o	38/60	30 %	46,3;8,4;12,3; 11,0;21,4;	

I. Tabelle

Gruppe	Fall-Nr.	Name	Diagnose, Anamnese	Gewicht,	Zeitp. d. Operation und deren Art
IIb	12	E.P.	chron. Cholecystitis, Beschw. seit Monaten, Weltm. 71/2 Takate 4o++Cadmium∅, Diast. 8 W.E.;	71 kg	6.4.60 Cholecystektomie
	13	M.K.	idiop. Lebercirrhose;	70 kg	keine
III	14	P.M.	Adnexitis li. Pneumonie, Reizzustand d. Magens;	71 kg	keine
	15	K.J.	Zustand n. Ablatio mammae festgest. seit Dez. 59. Arrosionen am Th.12, Narbenabszess, Nachbestrahl.;	45 kg	13.5.60 Ablatio mammae
IV	16	M.J.	Hypermenorrhoe, sec. Eisenmang. Anämie, 1958 u. 1959 Abort;	61 kg	keine
	17	B.M.	Uterusmyom, starker Blutverl. seit 1956;	77 kg	27.4.60 Myomentfernung
	18	M.K.	Eisenmangel n. jahrel. Blutung. 1945-1950 3 Abortemit Abrasio 1958 Abr., Blutungen;	49 kg	9.6.60 Uterusentferng.
	19	R.D.	Eisenmangel n. Abortus incomp. 11. Woche, Haemolysenire;	54 kg	12.2.60 Abortus incomp. und Abrasio
V	20	R.F.	Ovarialcystom, L III, atroph. Gastritis, Kachexie;	42 kg	16.8.60
	21	M.A.	Zustand n. Magenresektion, Billroth II, seit 1956 Teerstühle u. Subacidität;	59 kg	1956 Magenresektion
	22	W.F.	funikuläre Myelose, Perniciosa, histam.-refrakt. Anacidit. Sensib. störungen, nach Rö. u. Gastroskop. Verdacht auf Magen-Ca;	65 kg	5.4.60 Probelaperatomie

Zeitp.d.Unters.,	Reticuloc.,	BKS,	Hämatokrit	Alb., α_1, α_2, ß γ G.E.	Bemerkungen
5.4.60	4 o/oo	3/80	41	41,7;4,7;6,5; 12,3;24,8;7,1;	
16.11.60	9 "	23/50	43	36,3;3,7;7,2; 9,0;43,3;8,8;	
9.2.60	14 "	18/25	29	48,9;4,1;8,o; 13,o;26,o;7,1;	
9.6.60	7 "	42/75	38	46,o;8,1;12,9; 12,6;20,4;6,5;	
29.1.60	16 "	8/20	33	50,4;5,4;7,3; 11,8;25,1;7,o;	
21.4.60	8 "	18/38	30	49,8;6,o;9,5; 11,8;23,2;7,6;	
10.5.60	42 "	9/20	26	50,6;5,9;10,o; 12,7;21,o;7,6;	
11.3.60	46 "	62/114	27	52,8;7,6;8,2; 1o,3;21,1;7,1;	
20.7.60	6 "	19/35	43	53,5;4,5;9,9; 13,;19,1;6,o;	
9.11.60	14 "	6/15	39	54,o;4,o;8,6; 11,2;22,2;6,5;	
26.3.60	15 "	4/11	43	53,3;4,2;7,3; 13,o;22,2;7,3;	Vorbehandlung mit Vit,B_{12}.

I. Tabelle

Gruppe	Fall-Nr.	Name	Diagnose, Anamnese	Gewicht	Zeitp. d. Operation und deren Art
	23	M.J.	progressive Muskeldystrophie, seit Jahren, Adipositas;	46 kg	keine
	24	E.M.	Duodenaldivertikel, bei chron. Gastroduodenitis;	71 kg	20.10.59 Probelaperatomie
VI	25	K.M.	Osteomyelosklerose;	89 kg	keine
	26	H.A.	Hypothyreose mit sec.Anämie Zustand n. Schilddrüsen-exstirp. u. Bestrahlung nach Struma maligna;	70 kg	keine
	27	K.F.	Hyperthyreose,basedofiziertes Kolloidstruma, Radiojodtest starke Speicherung,Tachykardie, Glanzauge, Struma,Ephidrosis;	46 kg	18.5.60 Strumektomie

Zeitp.d.Unters.,	Reticuloc.,	BKS	Hämatokrit	Alb., a_1, a_2, ß γ G.E.	Bemerkungen
29.9.59	"	7/160/oo	-		
28.10.59	o	1o/2o "	40	52,o;5,o;7,o; 15,1;19,o;6,6;	
10.6.60	o	39/67 "	31	45,9;6,1;9,3; 14,3;24,4;	
25.7.60	11	18/33 "	39		
11.5.60	3	-	-	44,2;16,8;11,4; 12,o;25,6;	

II. Tabelle

Gruppe	Fall Nr.	Geschl.	Alter	Op.,	Hb vor Behandl.	Ery.,	Fe-Bel.,	PIT, vor Behandl.	ICR vor Beh.	Fe-Behandl. mit tgl. 396 mg Fe^{2+} u. Fe^{3+} oral	Zeitp.d.l.Unt.-----2.U vor - nach Op.	vor
I	1	o	29 J.	ja	96	4,5o	36-212	6o'	-	14 Tage	6 T.	
	2	o	82 J.	ja	87	4,76	28-5o	48'	-	"	23 T.	4 T
	3	o	40 J.	ja	87	3,82	58- 96	75'	verz.+++	"	9 T.	
	4	o	62 J.	nein	88	4,78	52- 74	65'	-	"	-	-
	5	o	83 J.	nein	64	3,25	36-108	65'	-	keine	-	-
IIa	6	o	55 J.	ja	65	3,44	42- 52	25'	gesteig.	14 Tage	1 T.	
	7	o	57 J.	ja	97	4,80	81-148	48'	-	"	3 T.	
	8	o	55 J.	nein	49	2,30	74-124	55'	verz.+++	keine	-	-
	9	o	60 J.	ja	53	2,80	52- 74	43'	-	14 Tage	4o T.	
	10	o	32 J.	ja	102	4,22	42- 66	50'	verz.+++	keine	1 T.	
	11	o	48 J.	ja	88	4,22	36-150	135'	-	14 Tage	18 T.	-
IIb	12	o	52 J.	ja	85	4,90	224-252	107'	-	keine	1 T.	-
	13	o	56 J.	nein	94	3,42	168	117'	verz.+++	keine	-	-
III	14	o	36 J.	ja	79	4,82	60- 98	68'	-	14 Tage	-	-
	15	o	65 J.	ja	89	4,66	36-120	43'	verz.++	"	26 T.	
IV	16	o	34 J.	nein	64	3,42	26-258	25'	-	"	-	-
	17	o	44 J.	ja	68	3,82	34-328	26'	-	keine	6 T.	-
	18	o	49 J.	ja	70	4,22	76-600	39'	verz.	14 Tage	29 T.	5 T
	19	o	30 J.	ja	58	2,72	94-132	61'	-	"	29 T.	
V	20	o	77 J.	ja	80	4,24	86-200	32'	-	"	26 T.	12 T
	21	o	46 J.	nein	77	3,92	62-358	55'	gesteig.	"	-	-
	22	o	51 J.	ja	90	4,32	70- 78	59'	-	"	1o T.	
	23	o	19 J.	nein	88	4,62	74-172	4o'	-	"	-	
	24	o	51 J.	ja	83	3,92	128-252	12o'	-	"	4o T.	14 T
VI	25	o	49 J.	nein	60	3,32	30- 80	32'	-	"	-	-
	26	o	23 J.	nein	78		94- 90	110'	verz.++	Trijodthyreonin	-	-
	27	o	30 J.	ja	79	4.90	190-190	50'	-	keine	1 T.	-

nt. - nach	Hb, nach Behandlung	Ery.,	PIT,	ICR
15 T.	8o	4,64	38′	-
	-	-	55′	-
10 T.	87	-	13o′	normal
	87	4,8o	4o′	-
	-	-	-	-
23 T.	9o	-	12o′	-
15 T.	-	-	65′	-
	64	3,18	-	-
6o T.	71	3,28	71′	-
5o T.	93	4,76	82′	-
	72	-	-	-
	85	4,o1	-	-
	92	4,3o	-	-
	8o	3,98	9o′	-
54 T.	84	4,14	16o	normal
	82	4,22	55	-
	-	-	-	-
	8o	-	115	-
48 T.	69	3,8o	51	-
	99	4,88	74	-
	78	4,oo	1o5	verzög.++
11 T.	-	-	36	-
	85	4,58	-	-
	84	4,o1	167	-
	-	-	-	-
	78	3,42+	4o	steiler Anstieg
	-	-	-	-
	79	4,oo		

+ nach 3 Monaten

E. Auswertung der eigenen Untersuchungen.

Die Auswertung erfolgte in der oben näher erläuterten Einteilung nach Krankheitsgruppen.

Gemäss der oben angegebenen Problemstellung sollen bei jedem Einzelfall die Besonderheiten der Eisenstoffwechselsituation der betreffenden Krankheitsbilder und auch die Beeinflussung des Eisenstoffwechsels durch die verschiedenen klinischen Behandlungsverfahren dargestellt werden.

GRUPPE I:

In der ersten Gruppe wurden die Karzinome zusammengestellt. Es handelte sich in der Hauptsache um Karzinome des unteren Darmabschnittes, also des Colon-, Sigma- und Rectumbereiches, schliesslich wurde noch ein Pancoast-Tumor untersucht, der aber schon inoperabel war. Die Karzinome zeigten teilweise ausgeprägt die Zeichen eines malignen Tumors.

Fall 1:

Beim Patienten 1 mit einem Rectum Ca war in der ersten Sitzung ein Anus praeter naturalis angelegt worden, der zufriedenstellend funktionierte. Es bestanden normale rote Blutwerte. Er erhielt jedoch vorher keine Bluttransfusionen oder Eisenpräparate. Bei der Untersuchung des Serumeisens wurde ein niedriger Nüchternwert und nach drei Stunden ein erheblicher Serumeisenanstieg ("Eisensog") erkennbar, der darauf hinwies, dass die Aktivierung des RES trotz des malignen Tumors noch nicht sehr ausgeprägt, wohl aber ein Eisenmangel vorhanden war. Dieser bestand in lavierter Form. Das PIT war dementsprechend leicht erhöht und erhöhte sich nach 14-tägiger Therapie stärker. Auch verschlechterte sich das Blutbild. Ausschlaggebend dafür war offenbar die Tatsache, dass der Tumor noch in situ verblieben war.

Fall 2:

Das Krankheitsbild glich dem des Patienten 1. Hier war das klinische Bild durch die ausgeprägtere Tumorsituation eindrucksvoller. Die Raffungstendenz des RES war bei den Untersuchungen des PIT und der Eisenbelastung sehr deutlich. Es wurde keine Besserung beobachtet, da zwar eine Eisentherapie durchgeführt, der Tumor aber nicht entfernt wurde.

Fall 3:

Bei Fall 3 wurde ein erstaunlich hohes Hämoglobin beobachtet, wogegen die Zahl der Erythrozyten deutlich erniedrigt war. Die Eisenbelastung zeigte das Bild einer Tumoranämie, das PIT war an der oberen Grenze der Norm. Eine beachtliche Besserung wies das PIT nach der operativen Entfernung des Sigma-Karzinoms und gleichzeitiger Fe-Behandlung auf. Die ICR zeigte bei der ersten Untersuchung eine ganz erhebliche Verzögerung des Eiseneinbaus in die Erythrozyten, weil offensichtlich durch die hochgradige Aktivierung des RES das Eisen weitgehend dorthin abströmte und somit für die Erythropoese nicht zur Verfügung stand. 10 Tage nach der Operation wies die ICR das umgekehrte Verhalten auf: Jetzt liess sich eine schnellere Einbaurate in die Erythrozyten erkennen, womit der Nachholbedarf der Erythropoese zum Ausdruck kommt. Die fünf Tage nach der Operation währende Eisenzufuhr vermochte erstaunlicherweise den jetzt bestehenden Eisenmangel auszugleichen.

Fall 4:

Bei dem Patienten 4, dessen Tumor im Bereich der Lungenspitze sich als inoperabel erwies, zeigten die Eisenbelastung, das PIT und das rote Blutbild pathologische Werte, die sich trotz 14-tägiger Eisenbehandlung weiter verschlechterten.

Fall 5:

Der Patient 5 hatte eine starke Tumoranämie. Der kachektische Zustand war ausgeprägt. Im Gegensatz zu dem pathologischen roten Blutbild und der beschleunigten Senkung, stand das PIT, das nur geringfügig gesteigert war. Die orale Eisenbelastung wies zwar einen stark erniedrigten Ausgangswert und einen gleichfalls erniedrigten 3-Stundenwert auf, ein Befund, wie er für die Tumorsituation mit Aktivierung des RES recht typisch ist. Warum in diesem Falle trotz der eindeutigen, für eine Tumoranämie sprechenden Befunde des roten Blutbildes und der oralen Eisenbelastung das PIT nicht in gleichem Umfang beschleunigt war, konnte nicht geklärt werden. Der Patient wurde nicht operiert.

Diskussion der Gruppe I:

Die Fälle dieser Gruppe wiesen bis auf einen (5), trotz des Vorliegens bösartiger Tumoren, noch keine Tumoranämie auf. Bei der oralen Eisenbelastung dagegen ergab sich mit Deutlichkeit die typische pathologische Eisenstoffwechselsituation von Tumorkranken. Sie war gekannzeichnet durch einen niedrigen Serumeisenausgangswert und das Fehlen eines Anstiegs nach 3 Stunden, was auf die durch den Tumor bedingte Aktivierung des RES hinwies. Dem entsprach auch das PIT mit deutlich oder wenigstens gering gesteigertem Umsatz, der sich auch nach 14-tägiger Eisenbehandlung (1,2,4) nicht normalisierte, da die Grundkrankheit weiterbestand. Nur in einem Fall (3), bei dem der PIT-Ausgangswert trotz Anämie und Eisensog an der unteren Grenze der Norm lag, normalisierte sich das PIT völlig, allerdings erst nach Entfernung des Tumors. Unsere Beobachtungen stimmen demnach überein mit den in der Literatur vielfältig niedergelegten Erfahrungen, nur ist bemerkenswert, dass das PIT relativ wenig gesteigert war, obwohl klinisch schon eine erhebliche Tumorkachexie und örtlich ein grösstenteils fortgeschrittenes Karzinom vorlagen. Eine Eisenbehandlung hatte verständlicherweise keinen Erfolg.

GRUPPE II, a und b:

Die Gruppe IIa umfasst Entzündungen, die einen chronischen Verlauf nahmen, die Gruppe IIb chronische Entzündungen mit begleitendem Leberschaden.

Fall 6:

Es handelte sich bei Fall 6 um eine typische Infektanämie mit entsprechenden Eisenstoffwechselveränderungen. Diese war gekennzeichnet durch einen erniedrigten Eisenausgangswert mit fehlendem Anstieg und hochgradiger Steigerung des PIT. Die ICR liess nicht erkennen, dass das Eisen bei der hier anzunehmenden Aktivierung des RES trotzdem noch in vermehrtem Masse für die Erythropoese verwendet wurde, weil möglicherweise ein gleichzeitig bestehender Eisenmangel vorlag. Die operative Beseitigung des Infekts durch Strumektomie bei gleichzeitiger Eisenbehandlung liess sowohl das Hb als auch das PIT nach kurzer Frist normalisieren.

Fall 7:

Beim nächsten Fall, einer 15 Jahre lang bestehenden chronischen Osteomyelitis, fand sich ein noch völlig normales rotes Blutbild und eine nur wenig pathologisch veränderte Eisenbelastung mit deutlich erniedrigtem Ausgangswert, jedoch eine schon sichtbare Steigerung des PIT, also insgesamt die Zeichen einer geringgradig entzündlichen Störung des Eisenstoffwechsels. Die Operation vermochte zwar durch Sequesterentfernung die Gesamtsituation zu bessern, die chronische Entzündung jedoch nicht völlig zu beseitigen. Dementsprechend verringerte sich das PIT, vielleicht auch unter dem Einfluss der Eisenbehandlung, ohne sich ganz zu normalisieren.

Fall 8:

Bei Fall 8 lag eine chronische Pyelonephritis mit recht typischer renaler Anämie vor. Diese war, abgesehen von der gleichzeitig bestehenden chronischen Infektsituation bedingt durch den Mangel an Erythropoetin, da die hochgradig erkrankte Niere diese Substanzgruppe nicht mehr zu bilden vermochten. Der hierdurch ausbleibende Reiz auf die Erythropoese des Knochenmarks führte zur Einschränkung derselben und Anämie. Blutbild, Eisenbelastung und das PIT waren pathologisch verändert. Am ausgeprägtesten jedoch erschien die hochgradige Verzögerung der ICR, die eine Einbaustörung des Eisens in das Hb bei Verzögerung der Erythropoese demonstrierte. Die Veränderung der Eisenbelastung und des PIT dürfte durch den chronisch renalen Infekt, die ausgeprägte Veränderung der ICR durch die renal bedingte Erythropoetinverminderung hervorgerufen sein. Da die Patientin klinisch entsprechend behandelt und der Harnweginfekt deutlich gebessert, wenn nicht vorübergehend ausgeheilt werden konnte, besserte sich auch das rote Blutbild, ohne dass eine Eisenbehandlung durchgeführt wurde, die früher schon erfolglos war.

Fall 9:

Der chronische Gallenweginfekt des Falles 9, bzw. eine Abszessbildung im Operationsgebiet nach langer zurückliegender Cholecystektomie, dürfte die Ursache für die typische schwere Infektanämie, den pathologischen Ausfall der Eisenbelastung und die

deutliche Verkürzung des PIT sein. Die 50 Tage vor der Untersuchung durchgeführte operative Behandlung des Abszesses und eine entsprechende postoperative konservative Behandlung hatte bis dahin offensichtlich auf die Eisenstoffwechselsituation keinen grundlegend positiven Einfluss. Obwohl sich im Anschluss an die Bestimmung unseres Ausgangswertes an der konservativen Therapie nichts Grundsätzliches geändert hatte, besserten sich ganz erheblich bei jetzt einsetzender Eisenbehandlung sowohl das rote Blutbild als auch das PIT, das nach 14 Tagen normal war.

Wie sehr im Gegensatz zum vorhergehenden Fall die erfolgreiche operative Behandlung eines chronisch eiternden Infektes den Eisenstoffwechsel ohne Eisenzufuhr beeinflusst, zeigt sehr eindrucksvoll Fall 10.

Fall 10:

Das rote Blutbild war von Anfang an normal, doch zeigten sowohl die Eisenbelastung als auch das PIT mit entsprechenden Werten, die pathologisch waren, die Wirksamheit des chronischen Infektes auf den Eisenstoffwechsel, was ganz besonders deutlich in der ICR zum Ausdruck kam, die hochgradig erniedrigt war. Nach der operativ gelungenen Ausheilung des Infektes normalisierte sich das PIT ohne Behandlung völlig.

Fall 11:

Bei Fall 11 bestand eine chronische Cholecystitis und Cholelithiasis, aber nach den klinischen Befunden keine fassbare, irgendwie ins Gewicht fallende Leberschädigung. Das normale rote Blutbild und die Serumeisenwerte deuteten auf eine chronische Infektsituation noch ohne Anämie und ohne Leberschädigung hin. Das PIT war in diesem Fall wohl deshalb normal ausgefallen, weil die Patientin versehentlich kurz vor der Untersuchung ein eisenhaltiges Vitaminkombinations-Präparat erhalten hatte, das zwar nicht die Eisenstoffwechselsituation, wohl aber den Ausfall der PIT selbst beeinflusst haben dürfte.

Fall 12:

Bei Fall 12 bestand neben der chronischen Cholecystitis und Cholangitis eine klinisch und serologisch einwandfrei nachweisbare Leberparenchymschädigung. Im roten Blutbild zeigten sich fast normale Werte und bei der Eisenbelastung eine erhebliche Erhöhung der Serumeisenwerte als Ausdruck der Funktionsstörung.

Die Hypersiderämie einerseits und das normale PIT andererseits deuteten darauf hin, dass von vornherein keine wesentliche entzündliche Veränderung des Eisenstoffwechsels bestand, obwohl an der resezierten Gallenblase mittelgradige Entzündungserscheinungen nachzuweisen waren.

Fall 13:

Bei Fall 13 bestand eine fortgeschrittene idiopathische Lebercirrhose mit einer deutlichen Makrozytose im roten Blutbild bei noch normalem Hb, wahrscheinlich als Folge des Grundleidens. Eine stärkere Eisenstoffwechselstörung war von vornherein nicht anzunehmen, auch wenn das Grundleiden ein schwerer chronisch entzündlicher Zustand ist. Tatsächlich war der Serumeisenspiegel deutlich erhöht, sicher als Folge der im Vordergrund stehenden Leberparenchymschädigung. Das PIT fiel normal aus und liess somit eine entzündliche Eisenstoffwechselsituation ausschliessen, während der verzögerte Anstieg der ICR und die baldige Niveaueinstellung eine Einbaustörung vermuten liess.

Diskussion der Gruppe II, a und b:

Die beiden Gruppen 2a und 2b mit chronischen Entzündungsfällen mit und ohne begleitenden Leberschaden weisen im grossen und ganzen recht typische Kennzeichen eines durch den Infekt gestörten Eisenstoffwechsels auf. Dies ist entweder eine am roten Blutbild erkennbare manifeste Infektanämie oder ein noch nicht anämischer Zustand, der aber wie bei den Anämien an der Eisenbelastung (Erniedrigung beider Werte) und bei PIT (Beschleunigung) erkennbar wird. Bemerkenswert ist bei den Gallengangsentzündungen mit begleitendem Leberschaden das Zurücktreten der pathologischen Veränderung, die auf den Infekt hinweisen, gegenüber der durch den Leberschaden bedingten Serumeisenerhöhung und einem normalen PIT. Recht typisch ist bei 10

z.B. die Normalisierung der pathologischen Eisenstoffwechselzeichen, etwas das PIT ohne Eisenbehandlung allein durch die erfolgreiche Beseitigung der Entzündung, während z.B. bei 9 bei noch weiterbestehenden leichten Entzündungserscheinungen erst die zusätzliche Eisenbehandlung das PIT normalisiert und das rote Blutbild bessert. Dies alles unterstreicht die bekannte Forderung, dass die Infektanämie, bzw. die durch den Infekt hervorgerufenen Eisenstoffwechselstörungen durch die Behandlung des Infektes selbst und nicht durch Eisenzufuhr zu normalisieren ist, dass aber in Einzelfällen bei langsamem Zurücktreten der Entzündungserscheinungen eine zusätzliche Eisenzufuhr erfolgreich sein kann.

Gruppe III:

In der Gruppe III werden 2 Fälle von akuten Entzündungen diskutiert.

Fall 14:

Die akute, eben abgeklungene Pneumonie von Fall 14 war nach dem Eisenstoffwechsel zu urteilen noch als Infektsituation im pathologischen Eisenbelastungstest und am PIT, das mit 68ĥWZ als Grenzwert zu betrachten ist, erkennbar. Am roten Blutbild selbst liess sich noch nichts wesentlich pathologisches finden. Die Ausheilung des akuten Infektes, zusammen mit der oralen Eisenbehandlung, normalisierten das PIT.

Fall 15:

Beim Fall 15 bestand ebenfalls eine akute Infektsituation infolge eines Narbenabszesses, während die 26 Tage vor der Untersuchung durchgeführte Radikeloperation eines Mamma-Ca und die durchgeführte Nachbestrahlung mit Wahrscheinlichkeit den Eisenstoffwechsel kaum beeinflusst haben dürften. Das rote Blutbild war normal, die Eisenbelastung deutete bei erniedrigtem Ausgangswert und starkem Sog auf den akuten Infekt und einen gleichzeitig wahrscheinlich operativ bedingten Eisenmangel hin. Den beiden letztgenannten Ergebnissen entsprechend war das PIT deutlich beschleunigt. Nach Abheilung des Abszesses unter gleichzeitiger Eisenzufuhr normalisierte sich das PIT völlig. Die konservative Infektbehandlung verringerte nach dem Ausfall der ICR während des Beobachtungszeitraumes die Fe-Verschiebung

und die ICR, so dass bei der zweiten Untersuchung ein mässiger Eisenmangel nach dem etwas steilen Verlauf der ICR in Erscheinung trat, den die kurzfristige Eisenbehandlung noch nicht hatte beseitigen können.

Diskussion der Gruppe III:

Die Kriterien des Eisenstoffwechsels im Zustand der Entzündung und nach deren Ausheilung bei gleichzeitiger Eisenbehandlung, die wahrscheinlich nur bei dem 2. Fall wegen eines begleitenden Eisenmangels notwendig gewesen wäre, bestätigen die bisher bekannten Vorstellungen über den Eisenstoffwechsel beim Infekt. Auch sie sind insofern bemerkenswert, als trotz erheblicher pathologischer Ausfälle der Eisenbelastung, des PIT und ICR das Blutbild noch normal war und die pathologischen Eisenverschiebungen sich bei noch kompensierter Hb-Synthese vollzogen.

Gruppe IV:

In der Gruppe IV wurden die Fälle mit Eisenverlust zusammengefasst.

Fall 16:

Fall 16 demonstrierte hier in recht typischer Weise einen unkomplizierten Eisenmangelzustand infolge Eisenverlust durch Hypermenorrhoe. Dadurch war es zu einer deutlichen sekundären Anämie gekommen. Die orale Eisenbelastung liess einen schon stark erniedrigten Ausgangswert und einen hochgradigen Eisensog mit zehnfach erhöhtem Dreistundenwert erkennen, was einerseits den Eisenmangel, andererseits die gute orale Resorption bewies und weitere Ursachen des anämischen Blutbildes als unwahrscheinlich ausschloss. Die orale Eisenzufuhr während 14 Tagen normalisierte bereits das rote Blutbild, jedoch noch nicht völlig das hochgradig beschleunigte PIT. Dies ist insofern interessant, als sich daraus die Forderung erklärt, auch nach Normalisierung des roten Blutbildes bei einem Eisenmangel noch längere Zeit Eisen zu geben, weil die Eisenreserven erst aufgefüllt werden müssen. Die Patientin war also am Ende der Untersuchungsperiode noch im larvierten Eisenmangelzustand.

Fall 17:

Der Fall 17 bot die gleiche Eisenmangelsituation infolge erheblicher Blutungen, die durch ein Uterusmyom bedingt waren. Hier

war eine Nachuntersuchung wegen einer postoperativen tödlichen Komplikation (Nahtinsuffiziens) nicht möglich.

Fall 18:

Bei Fall 18 bestand nur eine leichte hyperchrome, mikrocytäre Anämie, die als Eisenmangelanämie infolge erheblicher gynäkologischer Blutverluste aufgefasst werden musste. Obwohl die Blutbildveränderungen nur unerheblich waren, ergab sich bei der oralen Eisenbelastung ein excessiv starker Sog, der den Eisenmangel demonstrierte. Dieser dürfte ausser im roten Blutbild vor allem im Gewebeeisen, nämlich dem Funktions- und Reserveeisen vorgelegen haben. Das PIT war stark verkürzt als Ausdruck der gesteigerten Durchflutung des Plasmas mit Eisen, wie es für den Eisenmangel typisch ist. Die am Anfang der Behandlung bestimmte ICR zeigte einen zunächst zwar leicht verzögerten, dann jedoch steilen Anstieg der Kurve. Die Erklärung für den anfänglichen Kurvenknick ergab sich aus der sofort nach der Injektion von Radioeisen aus dringenden Gründen der Operationsvorbereitung durchgeführten, massiven, oralen (täglich 396 mg Fe^{2+} + Fe^{3+}) und parenteralen (zweitätig je 40 mg) Eisenzufuhr. Die Eisenmengen haben anscheinend mit dieser Überflutung des Organismus den Einbau des Radioeisens anfänglich verzögert. Hier zeigte sich besonders deutlich, wie sehr Radioeisenuntersuchungen in der Lage sind, über die Eisenverschiebungen im Organismus Aufschluss zu geben.

Die zweite Bestimmung der oralen Eisenbelastung mit der Normalisierung des Nüchternwertes und dem fast völligen Verschwinden des Eisensogs sowie der Normalisierung des PIT demonstrierte den Erfolg der Eisenbehandlung. Klinisch entsprach dem eine auffällige Verbesserung des Allgemeinzustandes und die ausserordentlich schnelle Erholung der Patientin im Anschluss an die nach Eisenbehandlung durchgeführte Totalexstirpation des Uterus.

Fall 19:

Hier kombinierte sich ein Eisenmangelzustand infolge hochgradigen Blutverlustes (Abortus) mit einer akuten hämolytischen Anämie (Bluttransfusionsunverträglichkeit). Dies dürfte die Ursache sein für die hochgradige normochrome Anämie im Blutbild einerseits und die dabei völlig normalen Serumeisenwerte bei

der Belastung andererseits. Das PIT war mässig pathologisch gesteigert. Die sicher hier deutlich gesteigerte Erythropoese (46 0/00 Retikulozyten) kam am PIT nicht sehr stark zum Ausdruck. Der Grund dürfte die vorausgehende orale Eisenbehandlung sein, die vor der Radioeisenbestimmung nur einen Tag ausgesetzt wurde und damit das PIT wahrscheinlich etwas verringert hat.

Diskussion der Gruppe IV:

Die vier Eisenmangelzustände mit mehr oder minder manifesten Anämien weisen übereinstimmend alle typischen Kriterien an Blutbild, oraler Eisenbelastung, PIT und ICR auf. Sie sind für den Chirurgen von grösserer Bedeutung als leider oft beachtet wird und sind durch einfache orale Eisenzufuhr in kurzer Zeit zu beeinflussen. Über die Normalisierung des Blutbildes hinaus ist eine Weiterführung der Eisenzufuhr noch für längere Zeit erforderlich.

Gruppe V:

In der Gruppe V wurden die Fälle mit alimentären oder resorptiven Eisenmangelzuständen abgehandelt.

Fall 20:

Bei Fall 20 hatten wir noch normale rote Blutbildwerte vor uns, nach dem Ausfall der Eisenbelastung jedoch einen erheblichen Eisensog und demnach die Zeichen für einen larvierten Eisenmangel. Dieser dürfte bei der 77 Jahre alten Patientin, die sich als Rentnerin unter dürftigen sozialen Verhältnissen nur unzureichend ernährt hatte, als alimentärer Eisenmangel wohl vorhanden gewesen sein. Das PIT vor der Behandlung war deutlich pathologisch gesteigert und normalisierte sich nach oraler Eisenzufuhr völlig. Der Ovarialtumor wurde dann später operativ entfernt und als gutartig befunden, was nach der Eisenstoffwechselsituation von vornherein anzunehmen war. Eindrucksvoll war auch der Anstieg des Hb und der Erythrozyten auf völlig normale Werte parallel mit der Normalisierung des PIT.

Fall 21:

Auch bei Fall 21 bestand nach dem Ausfall der Eisenbelastung ein ganz erheblicher Eisenmangel, der aber im roten Blutbild kaum als Anämie in Erscheinung trat. Interessant war, dass

trotz des Zustandes nach Magenresektion die Eisenresorption nach dem Ausfall der Belastung ausgezeichnet verlief, ein Umstand, der für Eisenpräparate recht typisch ist, während das Nahrungseisen beim Fehlen von Salzsäure nur unzureichend ausgenützt werden kann. Dies dürfte auch die Ursache für den Eisenmangel sein, und zwar umso mehr, als in diesem Falle noch Menstruationsblutverluste entstanden. Die orale Eisentherapie vermochte das Blutbild noch nicht merklich zu beeinflussen, wohl aber schon das PIT, das sich von einem deutlich pathologischen Ausgangswert nach 14 Tagen bereits völlig normalisierte. Die ICR war anfänglich gesteigert und zeigte nach der Behandlung die schon weitgehende Eisensättigung des Organismus. Das rote Blutbild hielt mit dieser offensichtlichen Eisensättigung nicht ganz Schritt.

Fall 22:

Hier handelte es sich um eine gesicherte Perniciosa mit histaminrefraktärer Anacidität und funikulärer Myelose, die hämatologisch durch eine Vorbehandlung mit grossen Dosen Vitamin B_{12} kompensiert war, wie das rote Blutbild zeigt. Der Ausfall der Eisenbelastung wies darauf hin, dass eine Aktivierung des RES bestand, da der Resorptionswert nicht anstieg, oder dass die Eisenresorption selbst durch atrophische Veränderungen der Schleimhaut schwer beeinträchtigt war. Das PIT war mässig beschleunigt, was mit beiden oben genannten Möglichkeiten interpretiert werden könnte. Sowohl die Röntgenaufnahme als auch der gastroskopische Befund legten ein beginnendes Magen-Karzinom nahe, so dass man sich zur Operation entschliessen musste, bei der jedoch lediglich eine atrophische Gastritis gefunden wurde. Auch sonst ergab sich kein Hinweis für ein Malignom. Diese ganzen Befunde und die Tatsache, dass sich das zweite PIT 11 Tage nach der Operation trotz oraler Eisenzufuhr prae- und postoperativ nicht normalisiert hatte, müssen retrograd mit einer Eisenresorptionsstörung infolge atrophischer Schleimhautveränderungen und einem dadurch bedingten noch larvierten Eisenmangel erklärt werden. Zudem dürfte die Beschleunigung des zweiten PITs vielleicht auch noch die postoperativ nicht völlig abgeklungene Aktivierung des RES zur Ursache haben.

Fall 23:

Dieser Fall bot das Bild einer progressiven, idiopathischen Muskeldystrophie, die als solche keine Eisenstoffwechselstörung zu verursachen pflegt. Bei dem jungen Mädchen wurden jedoch viele Monate ganz erhebliche Kostbeschränkungen vorgenommen, um die Adipositas zu verringern. Die gleichzeitige, relativ spät einsetzende Menarche mit den üblichen Blut- bzw. Eisenverlusten, bei einer wahrscheinlich relativ eisenarmen Kost, dürfte die Ursache für den nur an der Serumeisenbelastung erkennbaren leichten larvierten Eisenmangel sein, der sich auch an dem deutlich gesteigerten PIT zeigte. Das rote Blutbild war normal.

Fall 24:

Bei Fall 24 bestand eine chronische Gastroduodenitis mit einem deutlichen Duodenaldivertikel, das später operativ bestätigt wurde. Die Patientin hatte sich wegen ihrer immer wieder auftretenden Magenbeschwerden nur mangelhaft ernährt und war deshalb wohl in einen leichten alimentären Eisenmangel geraten. Somit waren die roten Blutbildwerte an der Grenze der Norm. Die Eisenbelastung zeigte einen leichten Sog, das PIT war normal. Nach Eisenzufuhr war die Eisensättigung erkennbar an der weiteren Verringerung des PIT bis zu einem Wert sogar an der oberen Normgrenze. Hier handelte es sich offensichtlich um einen Grenzfall, bei dem nur ganz geringfügige Störungen des Eisenstoffwechsels vorlagen.

Diskussion der Gruppe V:

Die zusammenfassende Beurteilung dieser Gruppe lässt anschaulich verschiedenartige Aspekte des Eisenstoffwechsels bei am Blutbild noch nicht erkennbaren Eisenmangelzuständen erkennen und gleichzeitig auch die Erfolge der oralen Eisenbehandlung bei guter Resorption und einen Misserfolg bei einer offensichtlich echten Resorptionsstörung demonstrieren.

Gruppe VI:

In Gruppe VI wurden die Krankheitsbilder einer Hypo- und Hyperthyreose gegenübergestellt und besprochen und schliesslich noch eine Osteomyelosklerose behandelt.

Fall 25:

Bei Fall 25 bestand eine Osteomyelosklerose mit Wucherung des Reticulums des Knochenmarks und damit ein Bild, das bei der Wucherung des aktiven Mesenchyms schon zu den malignen Erkrankungen gerechnet werden kann, im besonderen, soweit es die Aktivierung des RES betrifft. Diese zeigte sich tatsächlich auch deutlich am Ausfall des Eisenbelastungstestes, an der erheblichen Steigerung der PIT, während das rote Blutbild mit einer deutlichen Anämie auf die Unfähigkeit zur Erythropoese einerseits und die Eisenverschiebung in das RES andererseits hindeutete.

Die vorzeitige Entlassung der Patientin wegen eines Todesfalles in der Familie verhinderte die weitere Beobachtung und Behandlung.

Fall 26:

Beim Fall 26 lag ein Zustand nach Schilddrüsenexstirpation und Nachbestrahlung wegen eines malignen Struma vor. Der erniedrigte Grundumsatz, der klinische Befund und die subjektiven Beschwerden deuteten auf den Zustand einer Hypothyreose hin. Ebenso sprach das hyperchrome rote Blutbild und der trotz normaler PIT verzögerte Kurvenverlauf der ICR für dieses Krankheitsbild, bei dem man eine Verzögerung der Hämoglobinsynthese sowie der Synthese der Gewebshämine annehmen musste. Ein weiterer Hinweis war die Eisenbelastung, die zwar einen normalen Ausgangswert zeigte, jedoch einen Anstieg nach 3 Stunden vermissen liess. Nach 4-wöchiger Therapie mit Trijodthyreonin demonstrierten das PIT, die Eisenbelastung und der steile Anstieg der Kurve der ICR den erheblichen Eisensog. Jedoch kam das noch nicht im roten Blutbild zum Ausdruck, denn die Werte normalisierten sich erst nach 3 Monaten.

Der Grund für diese verspätet einsetzende Normalisierung des roten Blutbildes dürfte einmal die erst nach der zweiten Untersuchung einsetzende Eisenzufuhr sein. Andererseits stimmt diese Tatsache mit den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen überein, bei denen nach Thyrosingaben eine Vermehrung des Cytochroms C und damit auch ein erhöhter Enzymeisenbedarf

beobachtet wurde. Die Beobachtung, dass es trotz erheblichen Eisensogs zu keiner sofortigen Besserung des roten Blutbildes kam, lässt die Konkurrenz der Gewebshäminsynthese und der Hämoglobinsynthese um das Eisen vermuten.

Fall 27:

Der Fall 27 zeigt eine Hyperthyreose mit einer Koloidstruma, die 6 Tage vor der Untersuchung operativ beseitigt wurde. Das hypochrome rote Blutbild und der hohe Serumeisenwert, der nach 3 Stunden unverändert hoch war, kontrastieren deutlich. Die Erklärung hierfür dürfte ein Leberschaden sein (25 % Gamma-Globuline) oder eine noch bestehende Hämolyse infolge der bei der Operation gegebenen Bluttransfusion. Das erhöhte PIT stünde damit in Einklang und könnte vielleicht auch noch eine Folge des operativen Eingriffs sein.

F. Ergebnis.

Meine experimentellen Untersuchungen mit Radioeisen bei einem vorwiegend chirurgischen Krankengut erstreckten sich auf insgesamt 27 Fälle, die entsprechend ihren Diagnosen in 6 Gruppen eingeteilt wurden. Es wurde versucht, mittels der Bestimmung der PIT in Form der HWZ, der ICR, der Aktivitätsmessungen, der oralen Eisenbelastung mit Serumeisenbestimmungen und mittels einer Reihe weiterer klinischer Daten einen Einblick in den Eisenstoffwechsel zu gewinnen, was mit der üblichen klinischen Diagnostik nicht in dieser umfassenden Form möglich ist.

Die Ergebnisse bestätigen einerseits die bisherigen Erfahrungen der Literatur, führten jedoch andererseits auch zu Erkenntnissen, die allgemein wenig bekannt sind und zu wenig beachtet werden.

Bei der Gruppe der Karzinom-Patienten fanden sich einige typische Tumor-Anämien, deren Eisenstoffwechselanalysen das für diese Erkrankungen kennzeichnende Bild ergaben. Dabei ist besonders hinzuweisen auf die Tatsache, daß trotz des Mangels an Eisen für die Bereitstellung zur Hämoglobinsynthese die orale Eisenzufuhr das rote Blutbild und die Tumor-Eisenstoffwechselsituation nicht bessert, und erst die Behandlung der Grundkrankheit mit Entfernung des Krzinoms den Erfolg der oralen Eisenbehandlung ermöglicht. Das PIT war insgesamt im Vergleich zur Ausprägung der Tumorerkrankung relativ wenig gesteigert.

Besondere Beachtung verdient die Tatsache, dass trotz normaler roter Blutbildwerte mehrerer Fälle sowohl die orale Eisenbelastung als auch die Radioeisendiagnostik die krankhafte, aber noch kompensierte Tumor-Eisenstoffwechselsituation erkennen liess. Beide Methoden stellen also ein verlässlicheres Kriterium dar als die üblichen Routineuntersuchung des Blutbildes infolge des Karzinoms sich in einer äusserst angespannten Eisenstoffwechselsituation befindet.

Bei der Gruppe der Fälle mit chronischen Entzündungen ergaben sich ähnliche Befunde. Auch hier fanden sich Patienten mit einer manifesten Anämie, die alle Kriterien einer Infektanämie aufwies, und daneben Fälle mit völlig normalen roten Blutbildwerten, deren gestörter Eisenstoffwechsel erst durch die subtilere Technik mit Radioeisen und oraler Eisenbelastung erkennbar wurde. Auch bei dieser Gruppe darf der normale Ausfall des roten Blutbildes nicht zur Annahme einer ungestörten Hämoglobinsynthese verleiten. Als praktische therapeutische Konsequenz ergab sich, dass Infektanämien zwar grundsätzlich durch die Beeinflussung der Grundkrankheit gebessert werden, dass jedoch in Einzelfällen zusätzliche echte Eisenmangelzustände vorliegen können, die sowohl in manifester als auch in larvierter Form durch orale Eisengaben eventuell trotz Weiterbestehens des Infektes zu bessern sind.

Es sei zur Diskussion gestellt, ob es deshalb nicht zweckmässig wäre, bei Infektanämien grundsätzlich oral Eisen zu geben, da die übliche klinische Routinediagnostik die Eisenbehandlungsbedürftigkeit einzelner Fälle nicht erkennen lässt.

Der Fall 8, bei dem nicht nur eine chronische Infektsituation, sondern auch eine renal bedingte Hämoglobinbildungsstörung vorlag, wirft die Frage auf, ob bei solchen Fällen nicht eine zusätzliche Kobaltbehandlung zur Anregung der Erythropoese als Ersatz für die mangelhafte Erythropoetinbildung zweckmässig wäre.

Die beiden Fälle mit begleitender Leberschädigung lassen erkennen, dass hier eine Eisenbehandlung völlig zwecklos bleiben muss.

Für die Gruppe mit akuten Infekten gilt dasselbe, wie für die chronischen Infektanämien, insbesondere, dass ein normales rotes Blutbild allein nicht den gestörten Eisenstoffwechsel erkennen lässt.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen der Patienten in Gruppe IV dürften die Forderung unterstreichen, den Eisenmangel bei chirurgischem Krankengut mehr zu beachten, als das in der Praxis allgemein geschieht. Wenngleich teilweise nur mässige Anämien an dem roten Blutbild erkennbar waren, so sind doch die

Ergebnisse der Radioeisenuntersuchungen und Eisenbelastungen ausserordentlich eindrucksvoll, da sie die offensichtlich teilweise hochgradige Verarmung der Eisendepots und des Fermenteisens beweisen. Bei der Bedeutung insbesondere des Enzymeisens im intermediären Stoffwechsel und der inneren Atmung besteht die Möglichkeit, durch eine therapeutische Normalisierung des Eisenstoffwechsels mit einfacher oraler Eisenzufuhr als Operationsvorbereitung wichtige Voraussetzungen für die Operabilität zu erfüllen. Der Fall 16 demonstriert in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit, die Eisenbehandlung auch nach Normalisierung des roten Blutbildes noch längere Zeit weiterzuführen, bis die Eisendepots ebenfalls aufgefüllt sind.

Die Fälle der Gruppe V zeigen larvierte und manifeste Eisenmangelzustände als Folge von alimentären Eisenmangel- oder Eisenresorptionsstörungen mit typischen Befunden der Isotopendiagnostik und deren Beeinflussung durch Eisenzufuhr, wenn nicht echte Resorptionsstörungen vorliegen.

In der letzten Gruppe gelang es, drei verschiedenartige Eisenstoffwechselstörungen mit Radioeisen näher zu analysieren und damit therapeutische Hinweise zu deren Normalisierung zu erhalten. Besonders der Fall 26 einer Hypothyreose ist hier bemerkenswert. Die Behandlung des Grundleidens mit Schilddrüsenhormonen schaffte erst die Voraussetzung zum Therapieerfolg mit anschliessender oraler Eisenzufuhr.

G. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde nach einem historischen Überblick über die Eisenstoffwechselforschung die Möglichkeit der Anwendung radioaktiven Eisens behandelt. Dann wurden Begriffe des Eisenstoffwechsels kurz dargelegt und diagnostische Methoden mit Radioeisen erklärt. Ein weiterer Absatz erläuterte die Eisenstoffwechselveränderungen bei Eisenmangel, Tumor und Infekt, die bei den Untersuchungen im Vordergrund standen.

Die eigenen experimentellen Untersuchungen erstreckten sich auf die Durchführung der Radioeisendiagnostik bei einem vorwiegend chirurgischen Krankengut mit Fällen von Karzinomen, chronischen und akuten Infekten, Eisenmangelzuständen verschiedener Genese

und einzelnen weiteren pathologischen Eisenstoffwechsel-situationen.

Nach der Schilderung der angewandten Untersuchungstechnik wurden die Ergebnisse, eingeteilt nach einzelnen Krankheits-gruppen, dargelegt. Diese bestätigen insgesamt die Erfahrungen der internationalen Literatur und lassen im einzelnen wichtige Aspekte des Eisenstoffwechsels insbesondere für den Chirurgen erkennen. Hervorzuheben ist hierbei, dass bei allen Krankheits-gruppen neben manifesten auch larvierte Eisenmangelzustände erkennbar werden, die ohne die Hilfe der oralen Eisenbelastung und vor allem der Radioeisendiagnostik der üblichen klinischen Untersuchung entgehen.

Die Ergebnisse weisen mit Nachdruck auf die Bedeutung des Eisenstoffwechsels auch für den Chirurgen hin, der nicht nur durch die Beeinflussung des Grundleidens, sondern bei ent-sprechender Indikation auch durch eine orale Eisenbehandlung den pathologischen Eisenstoffwechsel durch Beseitigung eines zusätzlichen Eisenmangels beeinflussen kann.

An dieser Stelle darf ich Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk, Direktor der I. Medizinischen Klinik, für die Erlaubnis danken, an seiner Klinik experimentell arbeiten zu können. Gleichzeitig danke ich Herrn Prof. Dr. R. Zenker für die Möglichkeit, am Krankengut der Chirurgischen Klinik Eisenstoffwechseluntersuchungen vorzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Seibold, dem Leiter des Spurenelementlabors der I. Medizinischen Klinik, der mich in den Eisenstoffwechsel eingeführt hat und in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Hartenbach mir das Thema stellte und mir bei meinen Untersuchungen und der Abfassung meiner Arbeit ausgiebige Unterstützung zuteil werden liess.

Weiter bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr.W. Hartenbach und seinen Mitarbeitern, die mir bereitwillig Untersuchungen an ihrem Patientengut ermöglicht haben.

Ebenfalls schulde ich Herrn Dr.J. Numberger Dank für die hilfsbereite Einweisung in die Untersuchungstechnik mit Isotopen.

Schliesslich bin ich noch den technischen Assistentinnen von Herrn Dr. Seibold, Fräulein Noelpp und Fräulein Kickstadt, und der technischen Assistentin des Isotopenlabors, Fräulein Schwerdtfeger, zu grossem Dank verpflichtet.

Legende zu Tabelle 1a und 1b.

4 Verlaufsbeobachtungen der Inkorporationsrate:

Tabelle 1 a: 1. Untersuchung

Fall Nr. 3: Sigma-Ca,

15: Zustand nach Mamma-Amputation wegen Carcinom vor 26 Tagen,

21: Zustand nach Magenresektion wegen Teerstühlen und chronischen Beschwerden,

26: Myxödem mit hyperchromer Anämie, Zustand nach Strumektomie vor 3 Jahren,

Tabelle 1 b: 2. Untersuchung

3: 6 Tage nach operativer Tumorentfernung und 14 tägiger oraler Eisenbehandlung,

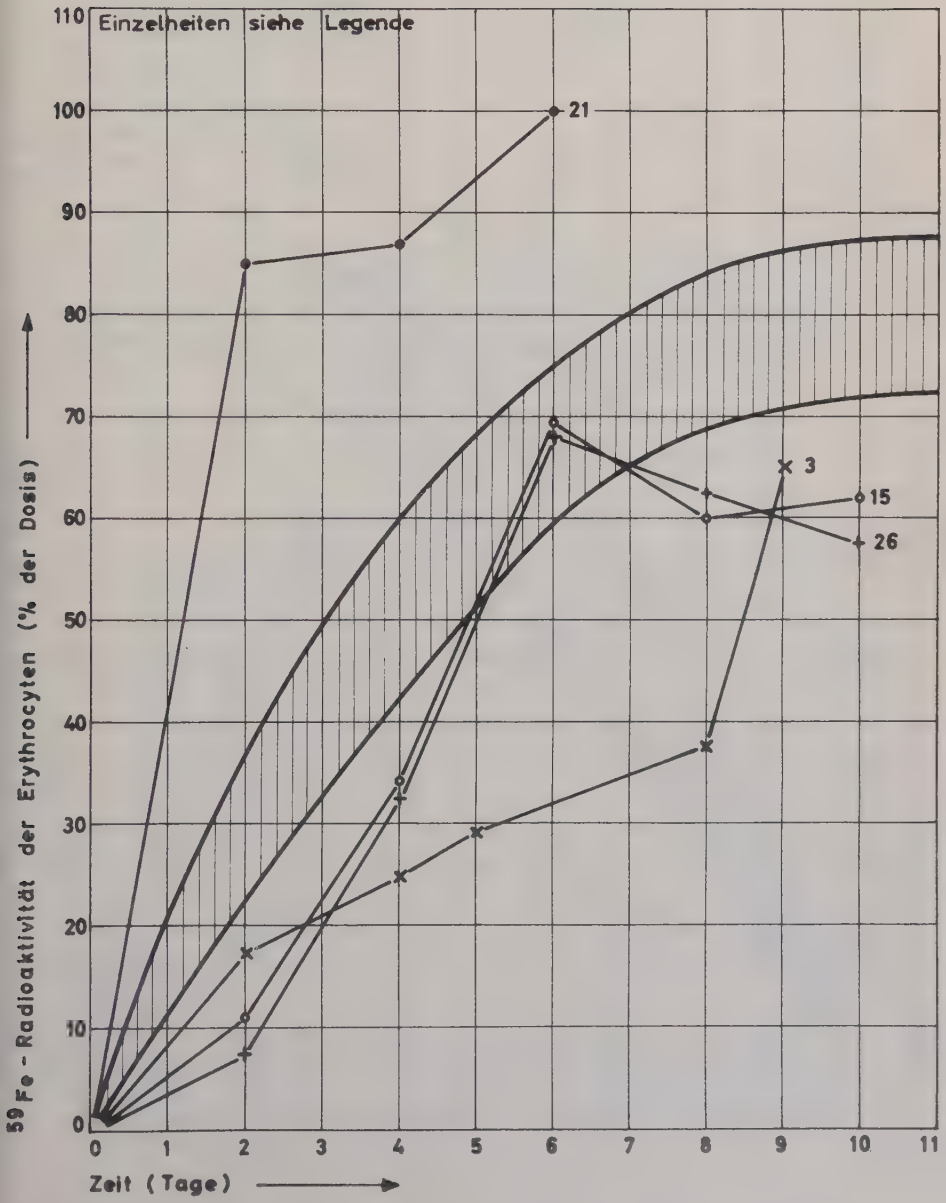
15: Nach 14-tägiger oraler Eisenbehandlung,

21: Nach 14-tägiger oraler Eisenbehandlung,

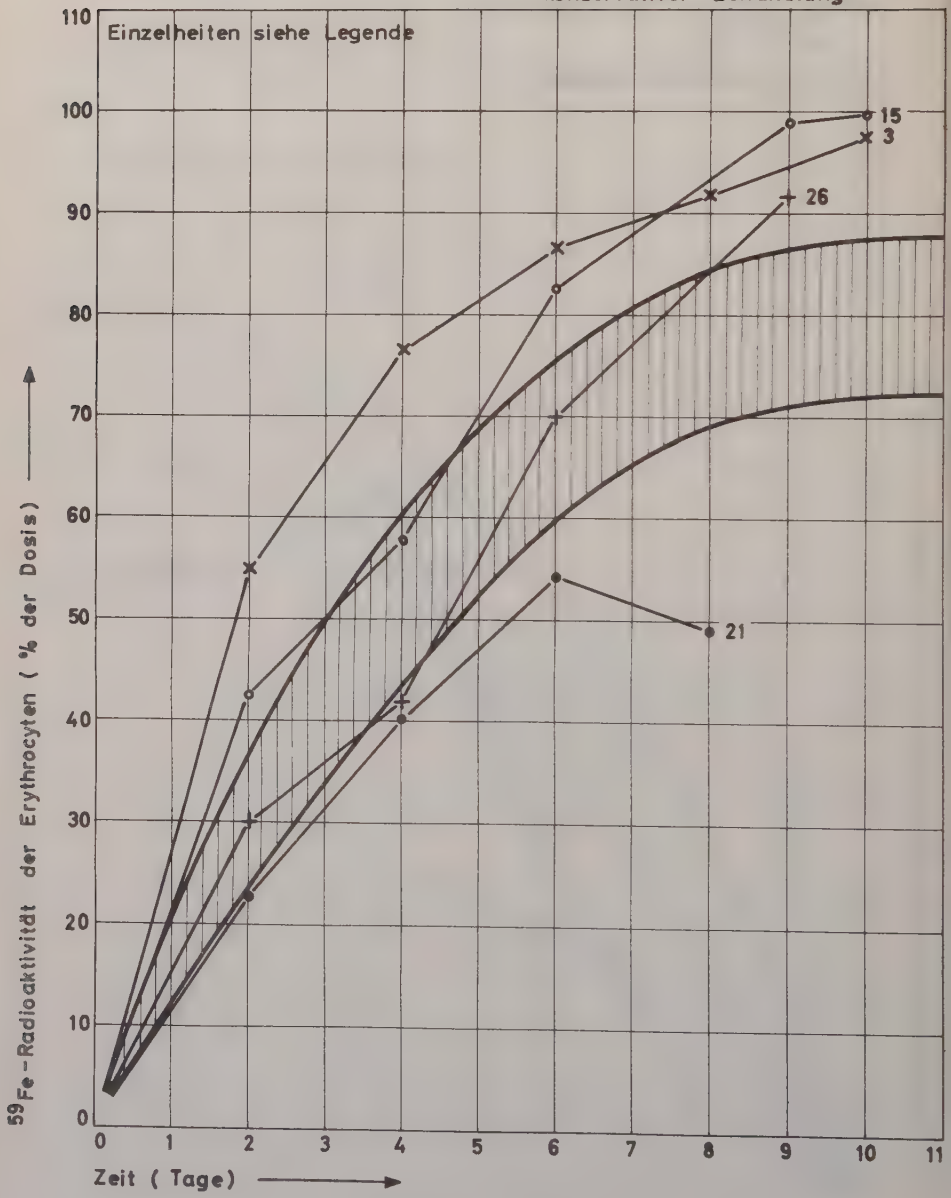
26: Nach 28-tägiger Behandlung mit 2,0 mg Trijodthyreonin täglich.

Tabelle 1a

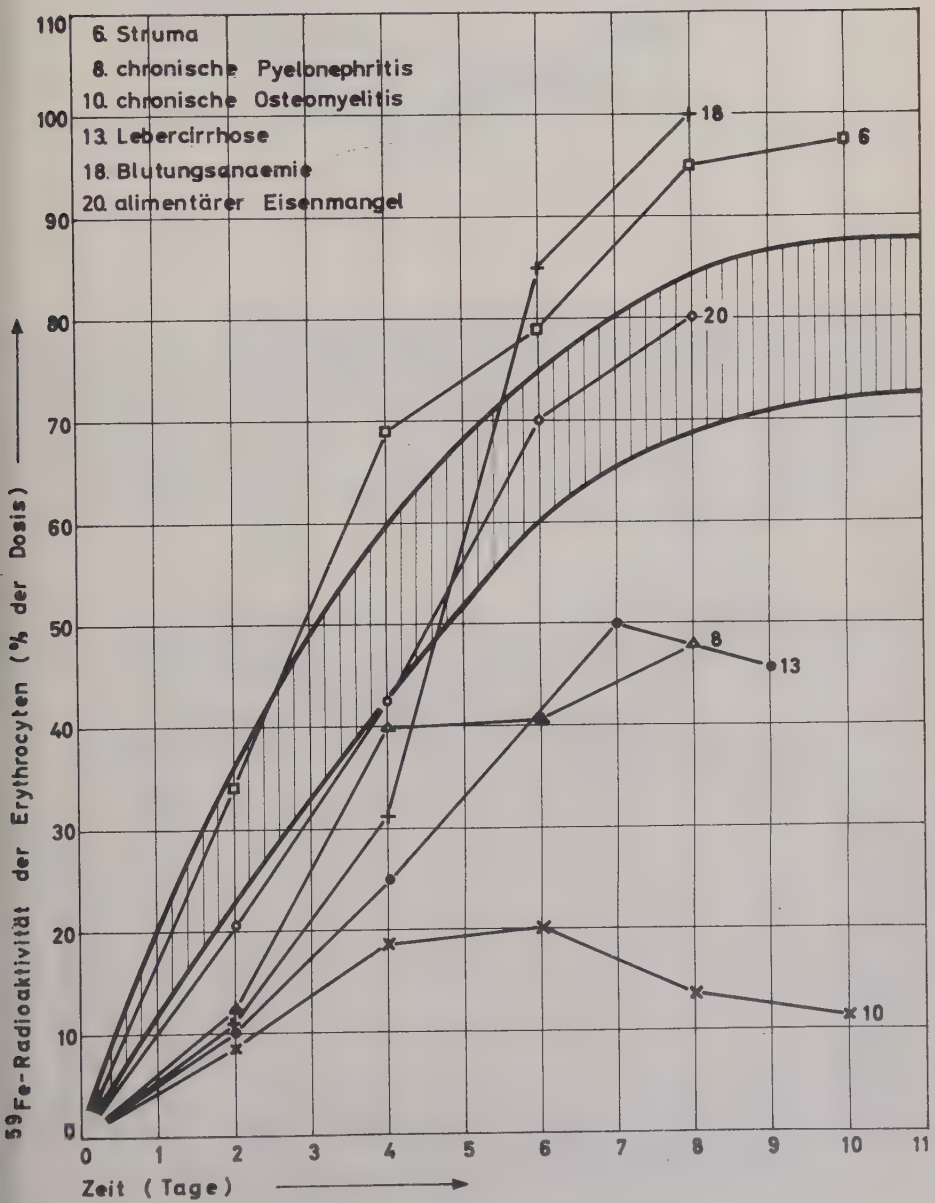
^{59}Fe - Einbau in die Erythrocyten (Inkorporationsrate)
1. Untersuchung bei 4 Verlaufsbeobachtungen



^{59}Fe-Einbau in die Erythrocyten (Inkorporationsrate)
2. Untersuchung nach jeweiliger operativer oder konservativer Behandlung

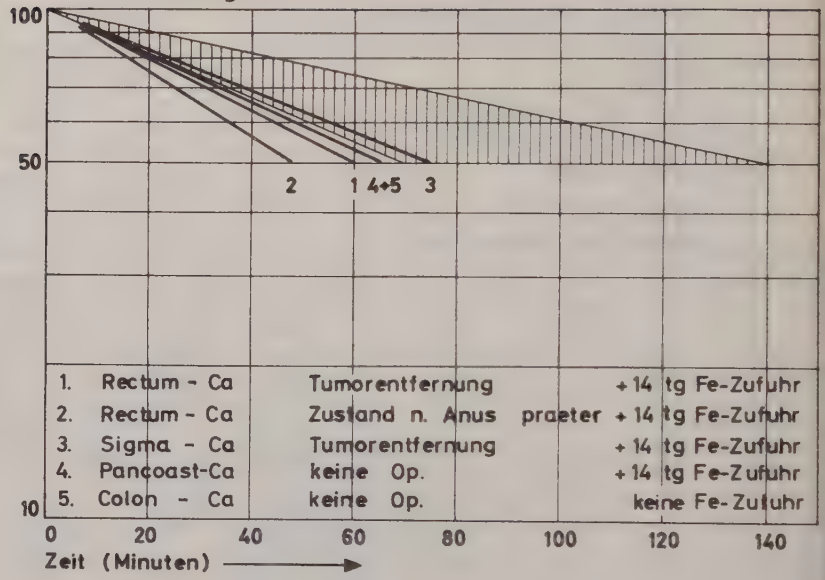


^{59}Fe-Einbau in die Erythrocyten (Inkorporationsrate)
bei 6 Fällen (einmalige Untersuchung)

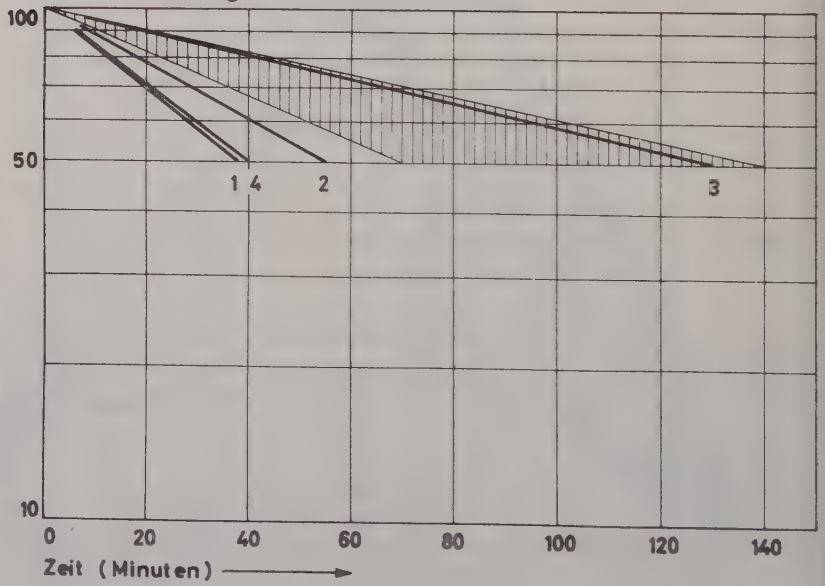


I. Carcinome

1. Untersuchung

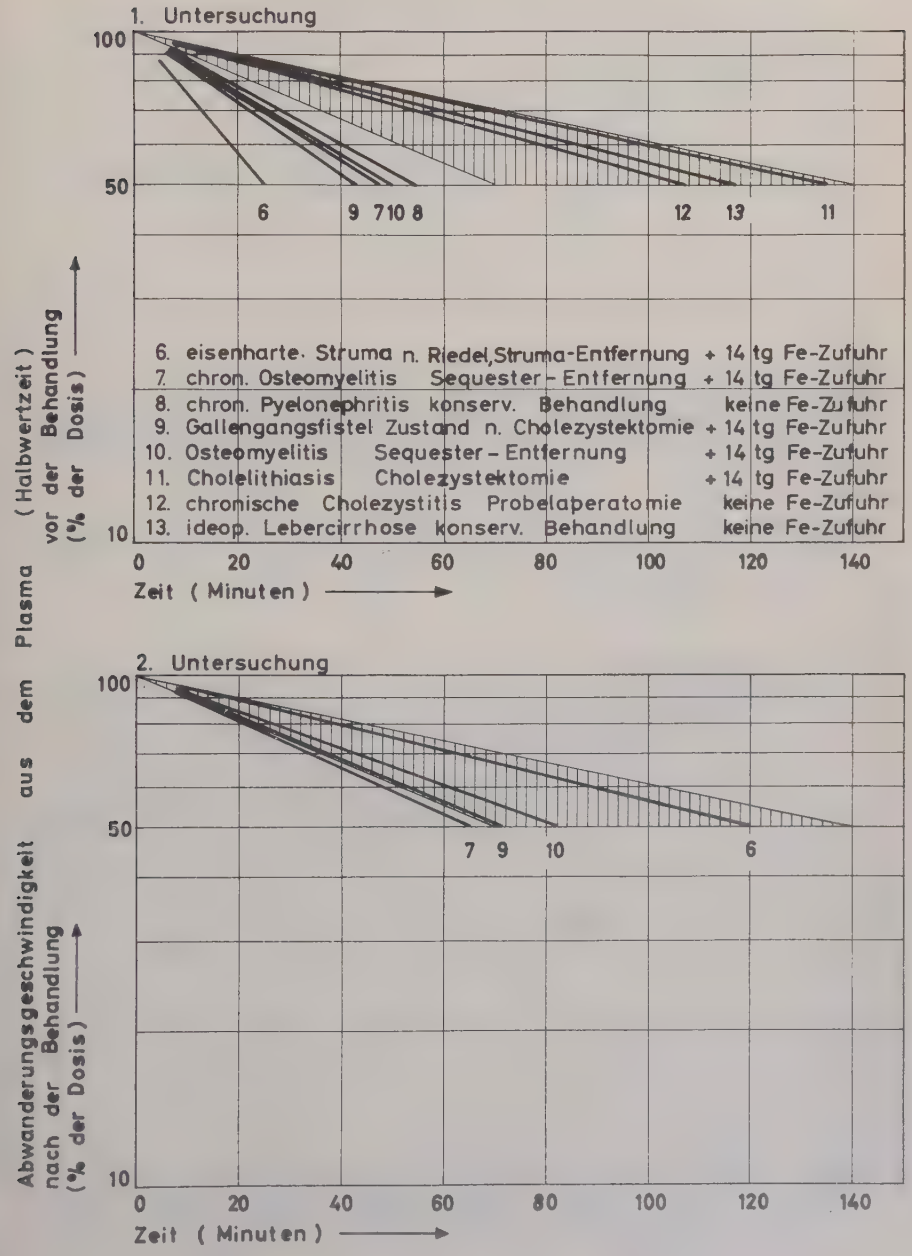


2. Untersuchung



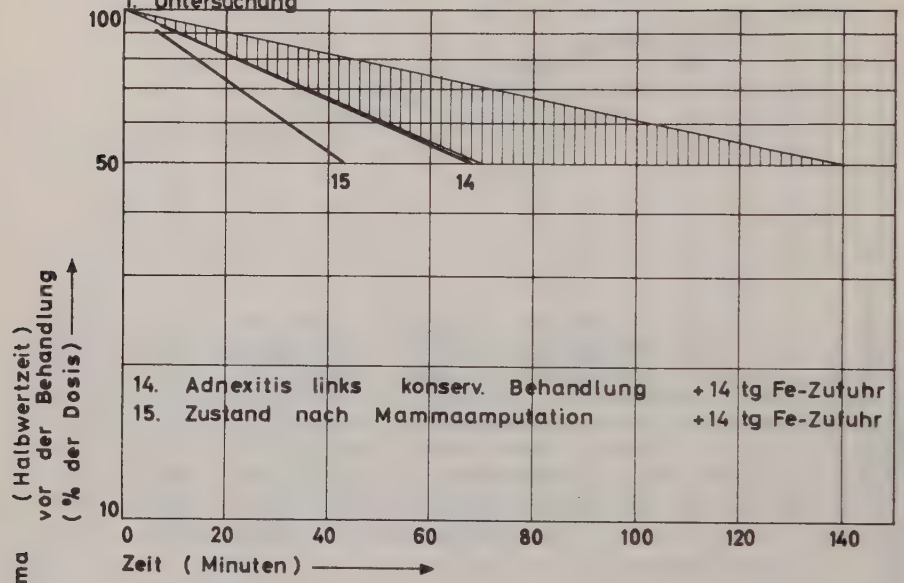
Abwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma (Halbwertzeit) nach der Behandlung (% der Dosis) vor der Behandlung (% der Dosis)

II. a. chron. Entzündungen
b. chron. Entzündungen mit begleitenden Leberschäden



III. Akute bzw. subakute Entzündungen

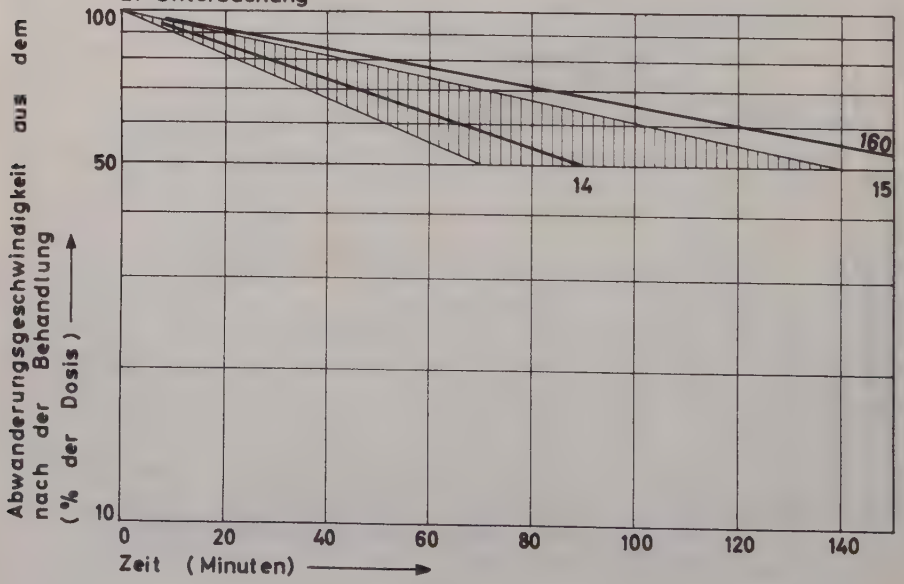
1. Untersuchung

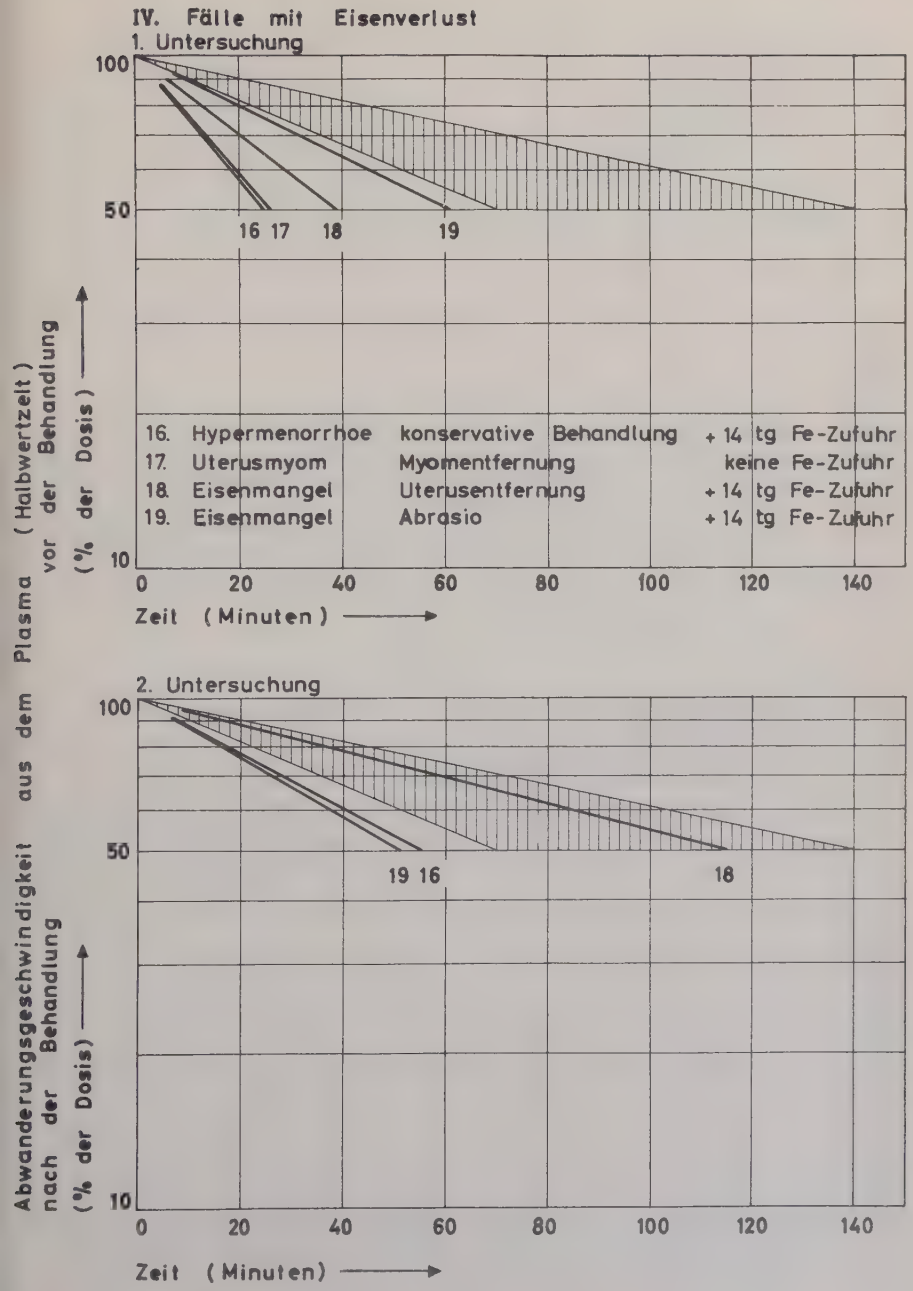


14. Adnexitis links konserv. Behandlung +14 tg Fe-Zufuhr

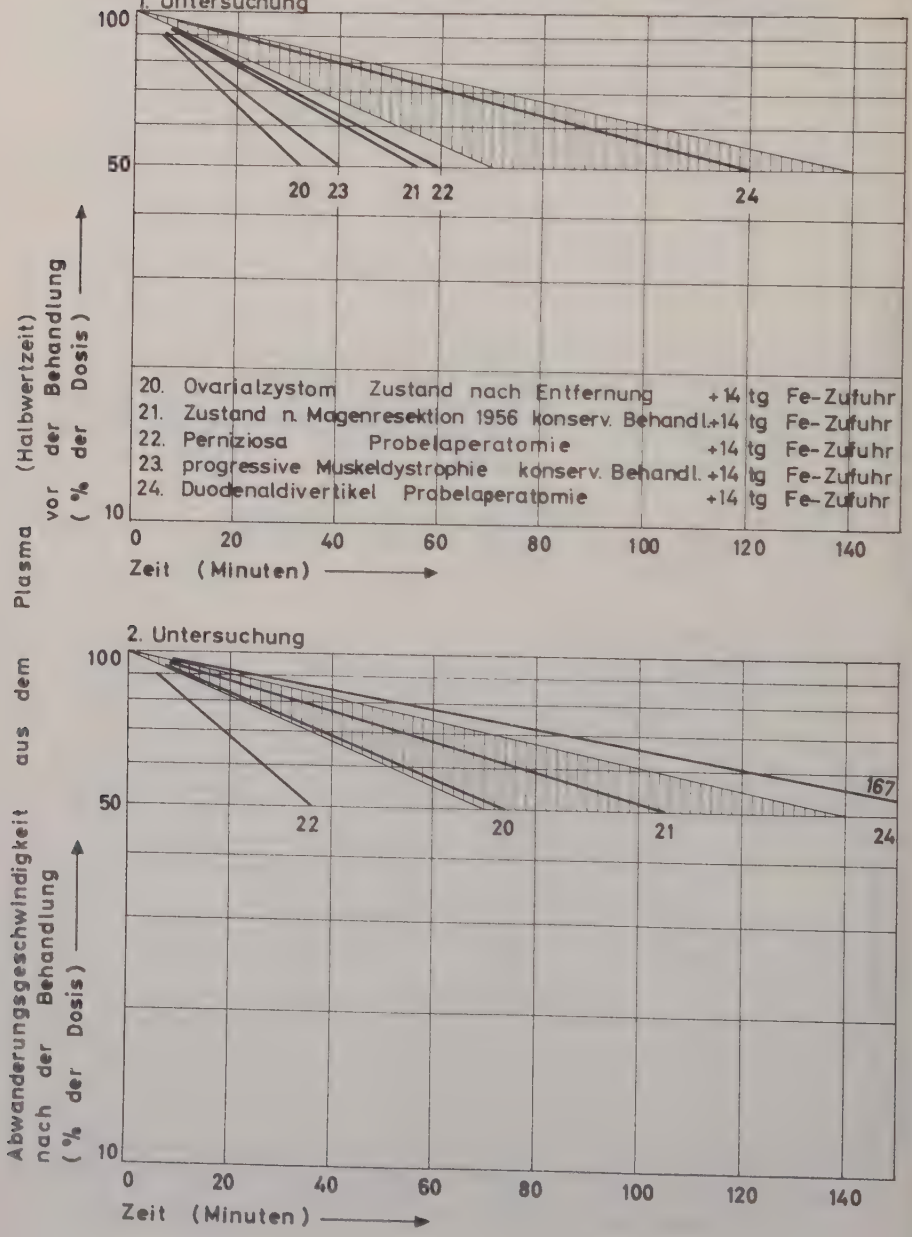
15. Zustand nach Mammaamputation +14 tg Fe-Zufuhr

2. Untersuchung



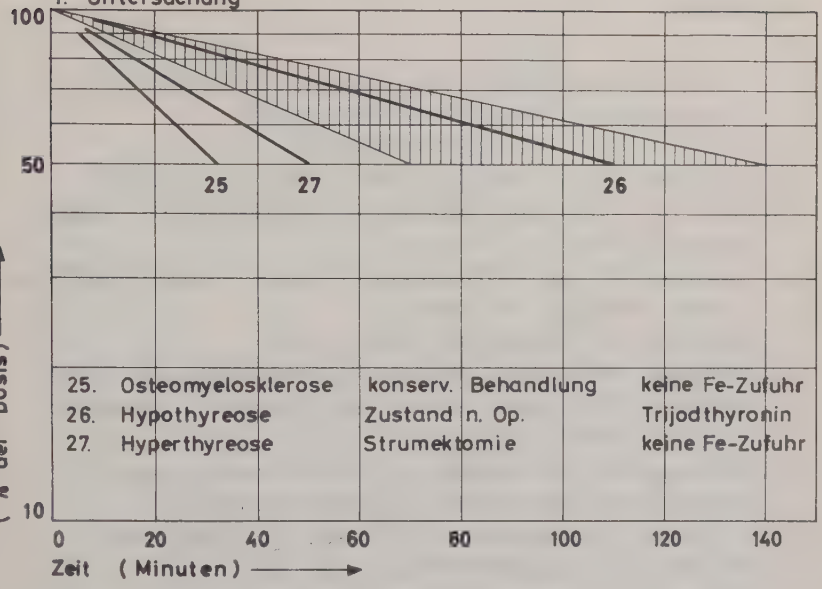

IV. Fälle mit Eisenverlust
1. Untersuchung
100
50
10
16 17 18 19
Abwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma (Halbwertzeit) vor der Behandlung (% der Dosis)
16. Hypermenorrhoe konservative Behandlung + 14 tg Fe-Zufuhr
17. Uterusmyom Myomentfernung keine Fe-Zufuhr
18. Eisenmangel Uterusentfernung + 14 tg Fe-Zufuhr
19. Eisenmangel Abrasio + 14 tg Fe-Zufuhr
0 20 40 60 80 100 120 140
Zeit (Minuten)
2. Untersuchung
100
50
10
19 16 18
Abwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma nach der Behandlung (% der Dosis)
0 20 40 60 80 100 120 140
Zeit (Minuten)

V. Fälle mit alimentärem und resorptivem Eisenmangel



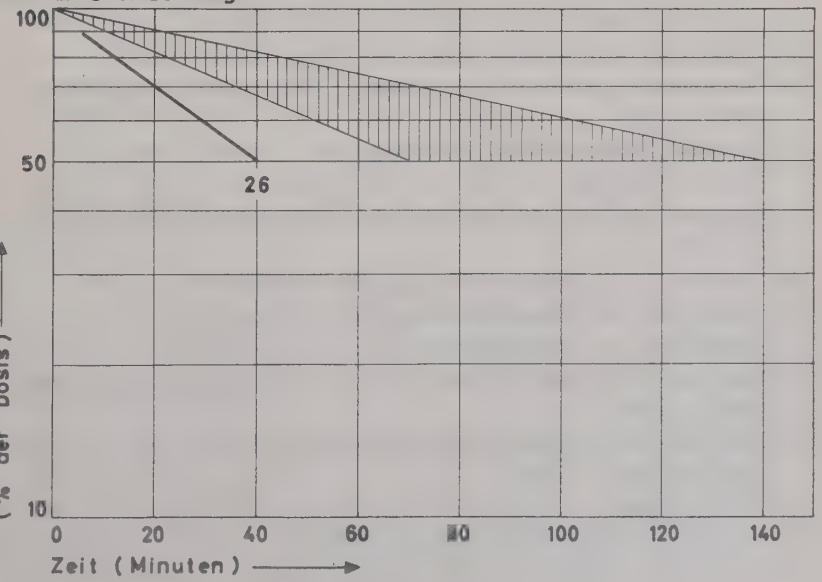
VI. Verschiedene Krankheitsbilder

1. Untersuchung



25.	Osteomyelosklerose	konserv. Behandlung	keine Fe-Zufuhr
26.	Hypothyreose	Zustand n. Op.	Trijodthyronin
27.	Hyperthyreose	Strumektomie	keine Fe-Zufuhr

2. Untersuchung



Literatur:

1. Nuklidkarte, herausgegeben von Bundesministerium für Atomenergie und Wasserwirtschaft (1958)
2. Laurell, C.B., Blood 6, 183 (1951)
3. Pribilla, W., Die Medizinische 29/30, 1332 (1959)
4. Cruz, W.O., und P.F. Hahn und W.F. Bale, Am. J. physiol. 135, 595 (1942)
5. Jasinski, B. und F. Wührmann, Verhandl. dtsch. Gesellsch. f. inn. Med. 59, 326 (1953)
6. Smithies, O., Nature 181, 1203 (1958)
7. Horsfall, W.R. and O. Smithies, Science 128, 35 (1958)
8. Ramsay, W., Advances in clinical chemistry, Acedemic Press New York (1958)
9. Fellinger, K. und Vetter, H. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bd. II (1956) Sonderband
10. v. Hevesy, G., Acta physiol. scand. 32, 339 (1954)
11. Barkan, C.Z., physiol. Chemie 171, 194 (1927)
12. Warburg, O., Biochem. Z. 187, 255 (1927)
13. Heilmeyer, L. und K. Plötner, Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit Jena (1937)
14. Koechlin, B.A.J. Am. chem. Soc. 74b, 2649 (1952)
15. Eurenberg, Au. und C.B. Laurell, Acta chem. scand. 7, 1407 (1953)
16. Keiderling, W., Eisenstoffwechsel, G. Thieme Verlag Stuttg. (1959)
17. Schäfer, K.H., Regulationen des Eisenstoffwechsels, siehe (16) 147
18. Laurell, C.B. Pharm. Rev. 4, 371 (1952)
19. Finch, C.A. Plasmairon turnover, s. (16) 141
20. Pollycove, M. Ferrokinetics, s. (16) 20
21. Jasinski, B. und O. Roth Larvierte, Eisenmangelkrankheit, Basel (1954)
22. Granick, S. und L. Michaelis, J. biol. chem. 147, 91 (1943); 149, 157-167 (1943)

23. Granick, S., Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 81 (1954)
24. Hellgren, B. Acta med. soc. 59, 81 (1954)
25. Granick, S.J. biol. Chem. 164, 737 (1946)
26. Hampton, J.K. und H.S. Mayerson, Am. J. physiol. 1, 160 (1950)
27. Granick, S. chem. Rev. 38, 379 (1946)
28. Granick, S. Bull. N.Y. Aced. med. 25, 403 (1949) zit. nach Lange (32)
29. Granick, S.J., biol. Chem. 164, 737 (1946) zit. nach Lange (32)
30. Fellinger, K.E., Giesinger und H. Vetter, Radioakt. Isotope in Klinik und Forschung Bd. II (1956)
31. Seibold, M., Med. Klinik, Sonderdruck 55, 1960-1964 (1960)
32. Lange, J., Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten, G. Thieme, Stuttg. (1958)
33. Huff, R.L. und P.J. Elmling, J.E. Garcia, J.M. Oda, M.C. Cockwell und J.H. Lawrence, J. clin. invest. 30, 1512 (1951)
34. Heilmeyer, L., Allgemeine Hämatologie, 1. Halbband, II. Teil im Handbuch der gesamten Hämatologie 123 (1959)
35. Laurell, C.B. und C.B. Ingelmann, Acta chem. scand. 1, 944-950 (1947)
36. Vanotti, A., Künstliche radioakt. Isotope in Physiologie, Diagnose und Therapie, Springerverlag (1953)
37. Pollycove, M. und J.M. Lawrence, Clin. Res. Proc. 6, 191 (1958)
38. v. Hevsy, G. Klin. Wschr. 35, 201 (157)
39. Wöhler, F., Verhandl. dtsch. Gesch. inn. Med. 62. Kongress 537 (1956)
40. Heilmeyer, L.F. Wöhler und W. Keiferling, Dtsch. med. Wschr. 83, 1965 (1958)
41. Thoenes, F. und R. Aschaffenburg, Abhandl. d. Kinderheilk. 35, 105 (1953)
42. Hahn, L. und v. Hevesy, G., Acta physiol. scand. 25 (1941)
43. Gremberg, G.R., H., Aschaffenburg, M.M. Lauritzen und M. Wintrobe, J. clin. invest. 26, 114 (1947)

44. Töttermann, L.M., Acta med. scan. Suppl. 230, 158 (1949)
45. Goldeck, H. und D. Remy, Klin. Wschr. 38, 608 (1953)
46. Cartwrith, C.E. und M. Wintrobe, J. Advance int. med. 5, 165 (1952)
47. v. Hevesy, G., Vortrag auf der Nobelpreisträgertagung in Lindau (1958)
48. Wöhlér, F., Über das Depoteisen Ferritin, zit. n. (16)
49. v. Hevesy, G., Isotope und Cytostatica in der Hämatologie 5. Europ. Hämatol. Kongress (1955)
50. Holmberg, C.C. und C.B. Laurell, Acta physiolog. scand., 10, 307 (1945)
51. Laurell, C.B., Acta physiol. Scand., 46, 1 (1947)
52. Laurell, C.B., Pharm. Rev. 4, 371 (1952)
53. Seibold, M., Münchner Medizin Wschr. 102, 261-266 (1960)
54. Büchmann, P. und E. Heyl, Klin. Wschr. 18, 990 (1939)
55. Cartwrith, G.B., M.A. Lauritzen, S.R. Humphrey, P.J. Jones, J.M. Meril und M.M. Wintrobe, Science 103, 72 (1946)
56. Heilmeyer, L., W. Keiderling und G. Stüve, Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe beim Krankheitsgeschehen, G. Fischer Jena (1941)
57. Hemmeter, G., Schweizer Med. Wschr. 89, 316 (1941)
58. Hirvonen, M., Acta scand. Med., 106, 495 (1941)
59. v. Hevesy, G., Naturw. Rundsch. 11/12, 247-252 (1958)
60. Keiderling, W. und H. Scharp, Münchner Med. Wschr. 95, 437 (1953)
61. Schäfer, K.H., Monatschr. d. Kinderheilk. 96, 18 (1948)
62. Schmidt, H.A.E., Die infektiöse und neoplast. Eisenstoffwechselstörung zit. n. (16) 155
63. Laurell, C.B., Pharm. Rev. 371 (1952)
64. Pollycove, M., In Eisenstoffwechsel in Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsel und der Stoffwechselkrankheiten, Stuttg. 837 (1957)
65. Schulten, H. und W. Pribilla, Eisentherapie zit. n. (16) 253
66. Finch, C.H., J. clin. Invest. im Druck (zit. n. 31)
67. Heath, C.W. und A.J. Patek jr., Medicine 16, 267 (1937) zit. n. (31)

68. Eppinger, H., Die Leberkrankheiten, Springer-Verlag Berlin 1937 zit. n. (21)
69. Heilmeyer, L., W. Keiderling und F. Wöhler, Dtsch. Med. Wschr. 88 (1958)
70. Seibold, M., Med. Klinik 56, 1799 (1961)
71. Lochner, D. Acta haemat. (Basel), 24, 186 (1960), zit. n. (70)
72. Lang, K., W. Diemeyer, E. Hufnagel und H.D. Cremer, B. Behrends-Verlag Wiesbaden-Berlin (1959) zit. n. (53)
73. Hemmeler, C., Eisenstoffwechsel, Paris (1952)
74. Heilmeyer, L. und W. Keiderling, Dtsch. med. Wschr. 84, 724 (1959)
75. Moore, C.V. und R. Duback, Physiologie of Iron metalolism, zit. n. (16) 112

Lebenslauf

Am 11. September 1935 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Hannappel und seiner Ehefrau Hildegard Hannappel in Kolberg in Pommern geboren. Ich besuchte dort die Volksschule.

Nach der Flucht 1945 war ich nach einem Volksschuljahr in Düsseldorf von 1947 - 1956 Schüler des humanistischen Görres-Gymnasiums.

Nach dem Abitur begann ich 1956 in Köln das Studium der Medizin, das ich nach einem Semester in Tübingen fortsetzte. 1959 wechselte ich nach dem Physikum die Universität und führte in München das Studium fort. Nach insgesamt 6 klinischen Semestern bestand ich hier die ärztliche Prüfung.